

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ  
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

# ФЕВРАЛЬ 2015

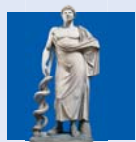
24 ФЕВРАЛЯ

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ЧТЕНИЯ,

### ПОСВЯЩЕННЫЕ:

- 90-летию со дня основания Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
- 90-летию ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
- 60-летию журнала «Проблемы эндокринологии».
- 25 лет со дня открытия «Института детской эндокринологии» ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

25-27 ФЕВРАЛЯ



## VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

28 ФЕВРАЛЯ

## НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

### «МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

#### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
- Медулярный рак щитовидной железы.
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз.
- Инциденталомы надпочечников.
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма).
- Адренорезектомия.
- Инсулинома.
- Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли).
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий.

#### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Здание Российской академии наук.  
Москва, Ленинский пр-т, 32А

#### ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический  
научный центр

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЙ:

[WWW.RUSENDO.COM](http://WWW.RUSENDO.COM)



## РМЖ

№ 31, 2014  
105066, г. Москва,  
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта:  
postmaster@doctormedia.ru  
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>  
для корреспонденции:  
п/о 105064, а/я 399

### директор

К.Н. Понкратова

### директор по развитию

Е.В. Семенова

### редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.А. Чепкунова

медицинский редактор

Е.В. Каннер

### научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карлов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

### коммерческий директор

А.М. Шутая

### директор по рекламе

Е.Л. Соснина

### отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльникова

### дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

### отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтяпина

### техническая поддержка

### и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 70000 экз. Заказ № 16302

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов  
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием  
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования  
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

# Содержание:

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

### МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Ведение пациентов с остеоартритом в соответствии с новыми рекомендациями NICE (Великобритания)*  
И.В. Самородская **2170**

### АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций*  
А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова **2176**

*Новые возможности и перспективы применения тенектеплазы в реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом*  
М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова **2181**

*Алгоритмы и клинические рекомендации по применению препарата Нейромультивит в неврологической практике*  
И.Б. Куцемелов, О.А. Беркут, В.В. Кушнарева, А.С. Постникова **2186**

*Оценка эффективности препарата Хондрогад в терапии остеоартроза при различных режимах введения*  
М.И. Удовика **2192**

*Механизм действия и применение ранолазина при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий*  
М.А. Гуревич, Д.А. Агабабян, Н.А. Кузьменко **2196**

*Актуальные аспекты контроля состояния слизистой оболочки полости носа в условиях современного мегаполиса*  
Н.Э. Бойкова **2200**

*Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы*  
Ю.С. Винник, М.Ю. Юрьева, О.В. Теплякова, А.Б. Салмина, Н.Г. Третьякова **2204**

### ВАКЦИНАЦИЯ

*Иммунопрофилактика гриппа в свете нового российского национального календаря профилактических прививок*  
А.Б. Малахов, И.А. Дронов **2207**

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

*Синдром раздраженного кишечника: кратко о главном. История, патофизиология и лечение. Фокус на гиосцина бутилбромид*  
С.В. Черёмушкин, Ю.А. Кучерявый, Н.В. Черёмушкина **2210**

*Гастропатия, индуцированная НПВП, – современные представления о механизмах развития, лечении и профилактике*  
Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов **2214**

*Современные тенденции в развитии гастроэнтерологии. Разговор с экспертом* **2220**

*Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакотерапии*  
И.Г. Пахомова, Л.Н. Белоусова **2222**

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Применение иммуностропной терапии в лечении пациента с абсцессом печени (клиническое наблюдение)*  
В.М. Земсков, М.Н. Козлова, Н.С. Шишкина, В.А. Вишневецкий, О.И. Андрейцева, Я.Я. Гаврилов **2227**

*Вечно актуальная проблема запора*  
М.Ф. Осипенко, Е.В. Шрайнер **2230**

### СИМПОЗИУМ

*Материалы симпозиума «Современный пациент гастроэнтеролога. От сложных схем к простым решениям»* **2235**

# Ведение пациентов с остеоартритом в соответствии с новыми рекомендациями NICE (Великобритания)

Профессор И.В. Самородская

ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва

В феврале 2014 г. опубликованы новые рекомендации Национального института здоровья и оказания помощи (NICE, Великобритания) по ведению пациентов, страдающих остеоартритом (ОА) [1]. Под ОА в данных рекомендациях подразумевается клинический синдром, обусловленный болью в суставах и сопряженный с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни. Таким образом, определение ОА в рекомендациях NICE в какой-то мере отличается от принятого в отечественной практике понятия ОА как гетерогенной группы заболеваний суставов [2].

Рекомендации NICE от 2014 г. содержат отдельные положения более ранних рекомендаций этой же организации (при отсутствии новых доказательств, способных изменить рекомендацию), а также новые положения, отражающие знания, полученные за период с 2008 г. (предпоследняя версия рекомендаций). В полном тексте рекомендаций представлены подробное описание методики подготовки текста, критерии включения (и исключения) результатов исследований и метаанализов в материал, используемый в дальнейшем для подготовки рекомендаций. Кратко методику подготовки рекомендаций можно изложить следующим образом: для их составления командой специалистов был осуществлен поиск англоязычных публикаций, представляющих результаты исследований по оценке эффективности лечения ОА, в базах данных Medline, EmBase, the Cochrane Library. Для оценки эффективности иглорефлексотерапии проведены дополнительно поиск и анализ результатов исследований, представленных в базе данных Allied and Complementary Medicine database. Для объединения результатов нескольких исследований использовался метод метаанализа. Анализ и ранжирование доказательств о целесообразности применения методов лечения выполнены в соответствии с общими принципами, изложенными в The Guidelines Manual (2012) и используемыми NICE для подготовки аналогичных клинических рекомендаций. При изучении исследований диагностических методов оценивались чувствительность, специфичность, диагностическая точность. Критериями оценки эффективности лечения считались боль, функциональная активность, общее состояние пациента. Эти критерии выбраны в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы OMERACT (Outcome measures in Rheumatology). Оценивались также качество жизни, связанное со здоровьем, и побочные эффекты лечения. В полном тексте рекомендаций представлены результаты всех исследований в соответствии с указанными критериями.

В рекомендациях NICE отмечается, что ОА является наиболее частым болевым синдромом и одной из ведущих причин инвалидизации в мире. Факторами риска ОА считаются: наследственность (у родственников 40–60% пациентов регистрируются признаки ОА); конституциональные

факторы (возраст, женский пол, ожирение, высокая плотность костной ткани); локальные факторы (травмы суставов, снижение мышечной силы, патологическая подвижность сустава). Часто имеет место сочетание нескольких факторов. Отмечается, что в анализируемых исследованиях, используемых при подготовке рекомендаций, вы-

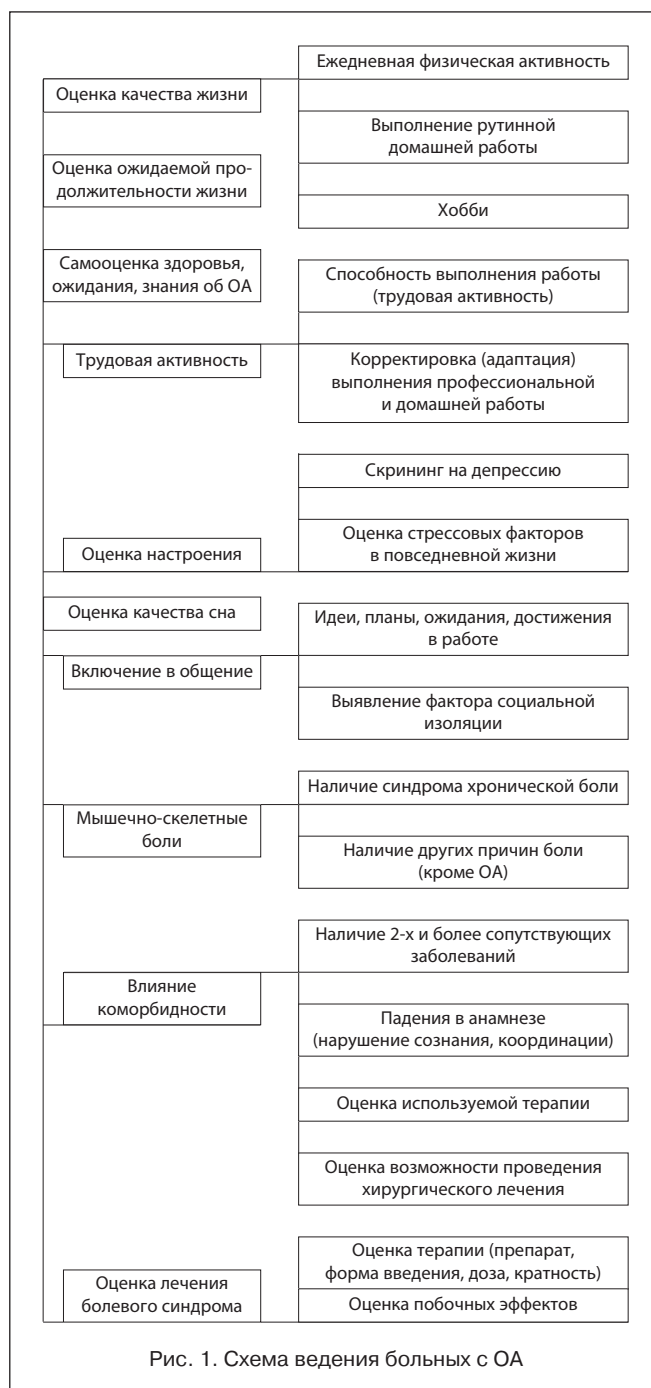


Рис. 1. Схема ведения больных с ОА



явлена связь между ОА, его локализацией и профессией: у фермеров чаще регистрируется ОА тазобедренных и коленных суставов, у футболистов – ОА коленных суставов.

На рисунке 1 представлена общая схема ведения больных с ОА.

### Диагностика остеоартрита

Новой рекомендацией (2014) являются критерии установления диагноза ОА без дополнительных исследований пациентам старше 45 лет, которые жалуются на боли в суставах, обусловленные физической нагрузкой, отсутствие утренней скованности при движении или наличие утренней скованности продолжительностью не более 30 мин. Несмотря на такие упрощенные критерии, рекомендуется тщательное клиническое исследование. Например, оценка поражения суставов нижних конечностей всегда должна включать в себя оценку походки. Суставы выше и ниже пораженного сустава также должны быть осмотрены, проведена оценка их функций с учетом особенностей поражения: например, при тазобедренном ОА пациент может жаловаться на боль в коленном суставе. Необходимо уточнить, связан ли болевой синдром с поражением суставов или обусловлен параартикулярными причинами (поражение связок, фасций). При наличии в анамнезе травмы сустава, выявлении при опросе и осмотре сочетания клинических проявлений ОА с такими симптомами, как более длительная продолжительность утренней скованности, отек и покраснение сустава (суставов), боли преимущественно в покое и/или ночью, множественное поражение суставов мелкого и среднего калибра, лимфоаденопатия, лихорадка, ночной пот, нарастание общей слабости, потеря рефлексов или гиперрефлексия, кожная сыпь, ослабление или исчезновение периферического пульса, хронический кашель и боли в грудной клетке, особенно если такие симптомы появились недавно и имеют тенденцию к прогрессированию, необходимо провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями с применением лабораторных и визуализирующих методов исследования (рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, УЗИ) (табл. 1). Углубленное обследование требуется при обращении пациента с клиническими симптомами ОА и наличием в анамнезе таких заболеваний, как псориаз, неспецифические воспалительные заболевания кишечника, инфекции, передающиеся половым путем (*Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae*), кишечные инфекции (*Salmonella*, *Shigella* или *Campylobacter*), ирит, увеит, конъюнктивит, ВИЧ-инфекции, наркомания, туберкулез (или наличие контакта с больным туберкулезом). Необходимо исключить такие заболевания, как подагра, воспалительные заболевания суставов (в т. ч. ревматоидный полиартрит),

системные заболевания соединительной ткани, септический артрит, паранеопластический синдром и метастазы рака, синдром Рейтера, анкилозирующий спондилоартрит, периартикулярное поражение мягких тканей. При наличии интенсивного болевого синдрома, ведущего к значительному снижению бытовой физической активности, рекомендуется тестирование на наличие депрессии.

Новой рекомендацией является активное вовлечение самого пациента и его родственников в обсуждение понимания патологического процесса (неуклонное прогрессирование), ожиданий от лечения (невозможность излечения, но возможность облегчения симптомов и замедления прогрессирования), процесса принятия решения относительно тактики ведения, применения отдельных методов лечения на основе информированного согласия. На основе полноценного и адекватного информирования пациента об особенностях течения болезни с целью комплексного подхода к лечению и сохранения социальной активности рекомендуется составление индивидуального плана, учитывающего клинические особенности ОА, коморбидной патологии, возраст, возможности и негативные последствия предлагаемых методов лечения, особенности жизни пациента и его социальное окружение.

### Нефармакологическое лечение

В новых рекомендациях подтверждаются основные положения рекомендаций от 2008 г.

- Необходимость физической нагрузки, адекватной возрасту, коморбидной патологии, особенностям клинического синдрома, мотивации пациента и возможностям инфраструктуры по месту жительства пациента. Физическая нагрузка должна включать как локальную нагрузку на мышцы, прилегающие к суставу, так и общую аэробную нагрузку. Кроме того, рекомендуется установить баланс между нагрузкой и отдыхом пораженных суставов, обучать пациентов методам физической активности, которые снижают нагрузку на такие суставы. Например, вставая со стула, пациент может использовать мышцы рук в качестве вспомогательной мускулатуры для снижения нагрузки на пораженные тазобедренные и/или коленные суставы. Данные, казалось бы, общие рекомендации основаны на результатах анализа 38 рандомизированных исследований, характеристика которых представлена в полной версии рекомендаций. Согласно обобщению результатов исследований, физические упражнения уменьшают боль, потребление лекарств, улучшают физическое состояние, способность ходить по лестнице, пешком, увеличивают мышечную силу, равновесие, нормализуют психический статус и физическое функционирование. Нет данных, доказывающих преимущества одного вида упражнений над другими, кроме того, большинство исследований выполнены для оценки эффективности физических упражнений при ОА коленных суставов. Эффективность физической активности в условиях групповых занятий выше, чем упражнений, выполняемых в домашних условиях в одиночку, с точки зрения уменьшения боли и инвалидности. При наличии проблем с ходьбой целесообразно использование вспомогательных устройств (например, трости и палки для скандинавской ходьбы). В рекомендациях отмечается, что использование

**Таблица 1. Частота выявления рентгенологических и клинических признаков при ОА**

Исследования	Рентгенологические признаки, %	Клинические симптомы ОА, %
Кnee	25	13
Hip	11	5
Hand	41	3

этих и других вспомогательных устройств теоретически помогает стабилизировать суставы или снизить нагрузку на них, однако до настоящего времени не проведены методологически корректные рандомизированные исследования, подтверждающие эти положения.

- Целесообразность использования ортопедической обуви и специальных стелек (при поражении суставов нижних конечностей).

- Необходимость снижения веса при избыточном индексе массы тела (ИМТ) и ожирении. В рекомендациях отмечается, что нет доказательств уменьшения прогрессирования поражения ОА на фоне снижения ИМТ. Однако в исследованиях подтверждено, что снижение ИМТ способствует улучшению функции суставов, особенно если меры по снижению веса тела использовались в сочетании с физической активностью.

- В качестве вспомогательной терапии для облегчения боли можно использовать:

- тепловые или холодовые аппликации, самомассаж, теплые ванночки для рук и ног. Немногочисленные рандомизированные исследования выявили незначительную пользу в облегчении болевого синдрома с помощью термопроцедур, однако они рекомендуются в связи с их низкой стоимостью и отсутствием какого-либо вреда для пациента;

- мануальную терапию и массаж, направленный на растяжение мышц, при лечении ОА тазобедренного сустава;

- метод чрескожной электрической стимуляции нервов (противопоказан пациентам с имплантированными электрическими устройствами, например кардиостимулятором, и в первые месяцы беременности).

В то же время в рекомендациях отмечается, что в исследованиях не выявлено убедительных доказательств клинической эффективности таких методов лечения, как ультразвук, лазеротерапия и электромагнитная терапия; отмечается также, что доказательств их вреда тоже нет.

В соответствии с рекомендациями от 2014 г. считается нецелесообразным применение акупунктуры (игло-рефлексотерапии), местнораздражающих средств и таких биодобавок, как глюкозамин. В рекомендациях отмечается, что при анализе и обобщении результатов оцениваемых исследований не выявлено значимых различий в клинических симптомах (облегчение боли, функция суставов) на фоне применения различных форм глюкозамина и плацебо. Несмотря на то, что акупунктура используется в Китае более 2000 лет и начиная с 1950-х гг. активно применяется врачами в странах Запада (иглы, электро-акупунктура, сжигаемые высушенные китайские травы), научных доказательств эффективности этих методик при ОА не выявлено (проведен анализ 22 рандомизированных исследований). Основная причина отсутствия доказательств, по мнению экспертной группы, – низкое методологическое качество оцениваемых исследований.

### **Медикаментозная терапия**

В рекомендациях отмечается, что пациенты, страдающие ОА, особенно в пожилом возрасте, часто имеют коморбидную патологию (ишемическая болезнь сердца, хро-

ническая обструктивная болезнь легких, ожирение, артериальная гипертензия), в связи с чем актуальной является проблема полифармакотерапии. При назначении препаратов для облегчения симптомов ОА всегда следует помнить о возможных неблагоприятных сочетаниях лекарственных средств: например, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентами, которые принимают антикоагулянты (варфарин) в связи с коморбидной патологией, может привести к изменению уровня антикоагуляции и требует дополнительного мониторинга показателей свертывающей системы. При выборе терапии следует учитывать также наличие такой коморбидной патологии, как язвенная болезнь, хронические болезни печени и почек, сердечная недостаточность.

Учитывая именно фактор коморбидности, рабочая группа, составлявшая рекомендации, считает целесообразным в качестве начального этапа медикаментозной терапии **местное применение НПВП**, несмотря на то, что максимальная концентрация НПВП, используемых в виде мазей и геля, составляет всего 15% от той, что достигается после перорального назначения аналогичной дозы НПВП. Таким образом, по мнению экспертной группы, можно ожидать, что НПВП для местного применения будут иметь гораздо меньше системных побочных эффектов, чем пероральные НПВП. Сопоставляя результаты немногочисленных исследований по оценке орального и местного применения НПВП, авторы рекомендаций отмечают, что клинический эффект (снижение болевого синдрома) был более выраженным при использовании перорального способа применения, но эти различия не были статистически значимыми. По мнению экспертной группы, следует учитывать также, что, по результатам фармакоэкономического анализа, местное назначение НПВП является более обоснованным с точки зрения стоимости/эффективности (из-за вероятности развития побочных эффектов при пероральном использовании НПВП). Таким образом, местное применение НПВП экспертной группой рекомендуется в качестве первого этапа медикаментозного лечения, особенно при наличии коморбидной патологии и моно- или олигоостеоартрите.

При неэффективности немедикаментозного лечения (до назначения НПВП) с целью облегчения болевого синдрома рекомендуется также **использование парацетамола**. Рекомендация по применению парацетамола в качестве препарата первого ряда в лечении ОА (купирование болевого синдрома) существенно отличается от общепринятой рутинной клинической тактики назначения лекарственных препаратов в России. Эта рекомендация немного не согласуется с представленными в рекомендациях результатами рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность парацетамола с таковой НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)). В представленных результатах 7 метаанализов купирование болевого синдрома с помощью НПВП было более эффективным, чем с помощью парацетамола, и в 2-х метаанализах статистически значимых различий не выявлено. Частота побочных эффектов на фоне применения НПВП и парацетамола в 4-х представленных исследованиях была сопоставимой, в 2-х других частота побочных эффектов зависела от дозы (ибупрофен/парацетамол) и используемого препа-



рата (например, частота болей в области желудка и рвоты была ниже на фоне цефеккоксиба, чем парацетамола). Результаты представленного метаанализа свидетельствовали о меньшей частоте побочных эффектов при использовании парацетамола, чем при применении НПВП (без выделения вида препарата). На основании анализа результатов исследований рабочая группа, составлявшая рекомендацию, считает, что полученные данные в целом свидетельствуют о меньшей эффективности парацетамола в лечении ОА, но оставляет рекомендацию по его использованию в качестве препарата первого ряда фактически без изменений (по сравнению с рекомендациями 2008 г.). Причина этого в том, что рабочая группа оценивает результаты исследований и метаанализов как недостаточно убедительные для изменения рекомендаций и считает необходимым проведение дополнительного сравнительного анализа фармакотерапии ОА.

При неэффективности парацетамола и местного лечения рекомендуется **использование оральных форм НПВП** (в т. ч. ингибиторов ЦОГ-2) или опиоидных анальгетиков в течение короткого периода времени в дополнение к парацетамолу или вместо него. В рекомендациях обращается внимание на отсутствие убедительных доказательств преимуществ НПВП (ЦОГ-2) над другими НПВП. В тексте рекомендаций приводятся противоречивые результаты исследований. Например, в одном исследовании выявлено, что цефеккоксиб в дозе 100 мг более эффективен в отношении купирования болевого синдрома, чем напроксен в дозе 2000 мг ( $p < 0,001$ ); в то же время в другом исследовании статистически значимых различий не выявлено (цефеккоксиб назначался в дозе 200 и 400 мг, а напроксен – в дозе 2000 мг). Аналогичные противоречивые результаты исследований представлены по другим НПВП (цефеккоксиб 100 мг и диклофенак 50 мг; эторикоксиб от 5 до 90 мг и диклофенак 150 мг и др.). До проведения дополнительных исследований, которые должны быть направлены как на оценку эффективности лечения ОА, так и на оценку частоты и тяжести побочных явлений со стороны желудка, кишечника, печени, почек и сердечно-сосудистой системы, при выборе препарата рекомендуется ориентироваться на возраст, факторы риска развития осложнений и коморбидную патологию, а также стоимость и возможности пациента оплатить лечение. Применять НПВП рекомендуется в минимально эффективной дозе, минимально короткий период времени (отменять при достижении клинического эффекта) и в сочетании с ингибитором протонной помпы. В том случае, если пациент с ОА принимает низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в связи с наличием коморбидной патологии, до назначения НПВП следует рассмотреть возможность использования других анальгетиков.

Рекомендация о целесообразности использования опиоидных анальгетиков выглядит несколько странной, учитывая, что рабочая группа по составлению рекомендаций отмечает отсутствие убедительных доказательств эффективности опиоидных анальгетиков в лечении ОА; фактическое отсутствие исследований, сравнивающих различные формы опиоидных препаратов или пути их введения. Так, в 18 представленных исследованиях трамадол был эффективней, чем плацебо, в отношении купирования болевого синдрома (в

2-х исследованиях статистически значимых различий не выявлено). Но частота «синдрома отмены» при назначении трамадола была статистически значимо выше, чем в случае приема плацебо, и колебалась в разных исследованиях от 10 до 29% (в случаях назначения плацебо «синдром отмены» регистрировался в 10% случаев). В 4-х исследованиях по оценке качества жизни трамадол был эффективней плацебо, в 4-х других исследованиях статистически значимых различий не выявлено. Одно исследование, сравнивающее трамадол и парацетамол при ОА коленных суставов, выявило статистически значимую эффективность парацетамола в купировании болевого синдрома в течение 120 мин после принятия лекарственного препарата. Не представлено исследований, в которых трамадол сравнивался бы с НПВП. Отмечается, что побочные эффекты, связанные с употреблением опиоидов, особенно в пожилом возрасте, вызывают озабоченность. Среди побочных эффектов отмечаются: запор, тошнота, зуд, сонливость и спутанность сознания. Таким образом, вопрос применения опиоидных анальгетиков в лечении ОА в России требует обсуждения и принятия согласованного решения специалистами (ревматологами, терапевтами, психиатрами, хирургами).

В качестве дополнительного метода при поражении коленных суставов и суставов кистей рекомендуется применять биодобавку – капсаицин. Результаты 3-х представленных в рекомендациях рандомизированных исследований, сравнивающих капсаицин с плацебо при ОА коленного сустава, свидетельствовали о статистически значимом более выраженном снижении болевого синдрома при использовании капсаицина; в 2-х исследованиях, сравнивающих капсаицин с плацебо при ОА кистей рук, статистически значимых различий не отмечено; и в 5 исследованиях, сравнивающих эффективность при множественных проявлениях ОА (кисти рук, коленные, плечевые, локтевые суставы), выявлены преимущества капсаицина по сравнению с плацебо.

Новая рекомендация от 2014 г. касается вопроса применения хондропротекторов, внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты. Экспертная группа пришла к выводу о нецелесообразности такого лечения в связи с отсутствием доказательств его эффективности. Отмечается, что в некоторых небольших исследованиях положительный эффект от использования указанных препаратов по сравнению с плацебо был очевидным, но качество этих исследований очень низкое, в связи с чем экспертный комитет не может рекомендовать указанные препараты для лечения ОА. Рекомендуется продолжить исследования по оценке эффективности данных препаратов.

При интенсивном болевом синдроме рекомендуется внутрисуставное введение кортикостероидов. Анализ представленных в рекомендациях исследований показал большую эффективность кортикостероидов по сравнению с плацебо в уменьшении болевого синдрома при ОА коленных, тазобедренных суставов и первого плюснефалангового сустава. Отмечается редкая частота побочных явлений при использовании в лечении внутрисуставных кортикостероидов, обращается внимание на тот факт, что нет убедительных доказательств преимущества одного препарата над другим при внутрисуставном введении, а также нет исследований, оценивающих влияние внутрисуставного вве-

дения кортикостероидов (например, в коленный сустав) на симптоматику в зоне поражения другого сустава (например, суставы стопы – плюснефаланговый сустав).

В рекомендациях отмечается, что в клинической практике внутрисуставные методы лечения в Великобритании в настоящее время используются достаточно широко. Однако на основании анализа результатов исследований экспертный комитет не рекомендует широко использовать артроскопический лаваж и другие внутрисуставные вмешательства в качестве компонента комплексного лечения ОА. Такое лечение показано только в случае поражения коленного сустава с наличием симптомов заклинивания движений в нем (так называемый блок сустава) и выявления при рентгенологическом исследовании свободных внутрисуставных тел.

### Хирургическое лечение

Как отмечается в рекомендациях, имплантация искусственных суставов на основе различных материалов используется уже более 40 лет. В Великобритании ежегодно имплантируется около 120 тыс. суставов (1,9 на 1000 человек), и общая стоимость лечения составляет 1% от ежегодного бюджета здравоохранения. Основные причины хирургического лечения – сохранение выраженного болевого синдрома, нарушений сна и обычной физической активности из-за болей на фоне проводимого комплексного лечения. Несмотря на значительные успехи хирургического лечения, в рекомендациях отмечается, что его результаты зависят от коморбидной патологии, качества работы анестезиологов и хирургов, адекватности реабилитации в последующие несколько недель. В целом 1 из 5 оперированных пациентов остается неудовлетворенным результатами лечения из-за сохранения болевого синдрома. Следует отметить, что хроническая боль имеет сложный механизм и часто сохраняется даже после устранения причины, первично ее вызывавшей.

В целом экспертная группа считает, что жестких критериев отбора на операцию нет и решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально. Врач, рекомендуя пациенту с ОА хирургическое вмешательство, должен быть уверен в том, что в лечении использованы все возможные нехирургические методы и они не дали ожидаемого результата: у пациента имеются значительный болевой синдром и снижение функции сустава, отмечается ухудшение качества жизни. Экспертная группа считает целесообразным рекомендовать хирургическое лечение только на основе результатов визуализирующих методов исследования. Решение должно приниматься совместно врачом, под наблюдением которого находится пациент, хирургом и самим пациентом на основе клинического состояния пациента с учетом его ожиданий, предпочтений, а также возможностей местных реабилитационных служб. Не являются абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению возраст, курение, ожирение и сам факт наличия коморбидной патологии (оценка показаний и противопоказаний проводится на основе индивидуального соотношения пользы/риска). Выраженное ожирение является относительным противопоказанием из-за риска механического повреждения имплантированного сустава.

### Наблюдение за пациентами, страдающими остеоартритом

В регулярном наблюдении нуждаются все пациенты с ОА. Цели такого мониторинга – обсуждение с пациентами динамики их состояния, качества жизни, обусловленного здоровьем, выполнения данных им рекомендаций, оценка эффективности лечения.

Ежегодный осмотр с целью анализа динамики состояния пациента необходим при наличии:

- суставной боли, доставляющей беспокойство;
- клинических симптомов более чем в одном суставе;
- более чем одной коморбидной патологии.

Кроме того, такой осмотр необходим при регулярном приеме лекарственных препаратов в связи с наличием симптомов ОА.

### Лечение остеоартрита у пациентов старческого возраста (80 лет и старше)

В рекомендациях отмечается, что в настоящее время крайне мало исследований, которые можно было бы считать доказательствами наличия или отсутствия пользы от медикаментозного или хирургического лечения ОА у людей пожилого возраста. Рассматриваются в качестве необходимых для облегчения боли любые виды нефармакологического лечения (физическая активность, местное лечение); с учетом высокой частоты коморбидной патологии у таких пациентов, особенно при наличии почечной недостаточности и патологии со стороны ЖКТ, назначение им НПВП противопоказано или ограничено. Не рекомендуется также имплантация суставов в связи с высоким риском осложнений на фоне коморбидной патологии.

В выводах экспертная группа отмечает, что, несмотря на изученность проблемы, огромное число публикаций по проблеме ОА, причина боли при данной патологии остается не до конца выясненной; имеет место недостаточность доказательной базы для составления рекомендаций: большинство исследований имеют небольшой период наблюдения, выполнены с целью изучения оценки болевого синдрома и объема функции в одном суставе, являющемся наиболее «проблемным» на момент включения в исследование (в то время как у пациентов могут быть поражены нескольких суставов).

Таким образом, экспертной группой NICE проделана огромная работа по поиску и анализу клинических исследований и метаанализов, посвященных различным аспектам ведения пациентов с ОА. И именно благодаря такому кропотливому анализу данные рекомендации мало напоминают жесткие стандарты оказания медицинской помощи и представляют общие принципы ведения пациентов, описывают достоинства и недостатки отдельных методов лечения и в целом обращают внимание на целесообразность творческого и индивидуального подхода к лечению на основе имеющихся знаний и доказательств с учетом предпочтений врача и пациента, возможностей местных ресурсов здравоохранения.

### Литература

1. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis. Care and management in adults. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014 Feb. 556 p. (Clinical guideline; no. 177).
2. Алексеева Л.И. Рекомендации по лечению остеоартроза / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.



# IX Национальный конгресс терапевтов

**12–14** ноября 2014 г. в Москве в международном выставочном центре «Крокус-Экспо» прошел IX Национальный конгресс терапевтов. Как и остальные мероприятия, проведенные РНМОТ в 2014 г., конгресс был приурочен к 165-летию со дня рождения выдающегося отечественного клинициста и ученого В.П. Образцова. В работе конгресса приняли участие 5232 врача из 82 субъектов РФ и 33 зарубежных стран.

Организаторами конгресса выступили: Министерство здравоохранения РФ, Комитет по социальной политике Совета Федерации, Российская академия наук, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Евразийская ассоциация терапевтов (ЕАТ), Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАН, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи, Российское кардиологическое общество, Всероссийское общество неврологов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российское общество клинических исследователей, Научное общество нефрологов России и Общество специалистов по сердечной недостаточности.

Среди почетных гостей конгресса были: президент Общества врачей России, акад. РАН Е.И. Чазов, президент Европейской федерации внутренней медицины (EFIM) Ф. Бош (Нидерланды), президент Турецкого общества терапевтов С. Унал, президент Израильского общества внутренней медицины Д. Диккер, научный директор Федерации госпитальных интернистов Италии Г. Гуссони и член подкомитета молодых интернистов EFIM И. Ружа (Латвия).

В программу пленарного заседания вошли доклады: «О работе Российского научного медицинского общества терапевтов» (А.И. Мартынов), «Кардиологические инновации в расширении возможностей терапии» (Е.И. Чазов), «От диспансеризации к диспансерному на-

блюдению взрослого населения Российской Федерации» (С.А. Бойцов), «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечной недостаточности как основа новых терапевтических решений» (Е.В. Шляхто), «Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней» (И.Е. Чазова) и «Национальные проекты РНМОТ: результаты и планы» (Г.П. Арутюнов).

Программа конгресса, помимо пленарного заседания, включала 38 научных и 30 сателлитных симпозиумов, 20 лекций, 5 мастер-классов, 4 школы, 3 клинических разбора, встречу экспертов, ежегодный форум «Скорая и неотложная помощь», совместные сессии РНМОТ с координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ, Евразийской ассоциацией терапевтов, Российским обществом по профилактике неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) и Ассоциацией флебологов России, конкурс молодых ученых и рабочую встречу с руководством EFIM по подготовке 14-го Европейского конгресса терапевтов, который пройдет в Москве 14–16 октября 2015 г.

В ходе конгресса были рассмотрены и утверждены национальные рекомендации по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития, ранним маркерам некроза миокарда в диагностике острого коронарного синдрома, комплексной диагностике и лечению дисбиоза кишечника, диагностике и лечению целиакии, диагностике, лечению и профилактике рака легкого, лечению пневмонии при декомпенсации кровообращения, хронической болезни почек.

В рамках конгресса прошла выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, диагностического и лечебного оборудования, расходных материалов и медицинской литературы, в которой приняла участие 91 компания. К мероприятию были изданы научная программа, сборник материалов конгресса, включающий тезисы 237 работ, каталог выставки и специальные выпуски медицинских изданий.

# Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций

К.м.н. А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова  
 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Распространенность заболеваний дыхательных путей в общей структуре заболеваемости населения составляет более 60% [1]. На фармацевтическом рынке значительная часть лекарственных средств представлена препаратами, направленными именно на профилактику и лечение данной патологии. Несмотря на это, можно утверждать, что проблема профилактики и лечения заболеваний дыхательных путей остается чрезвычайно актуальной, особенно в отношении хронического патологического процесса. В последние годы врачи все чаще применяют в своей практике иммуностимулирующие препараты для профилактики и лечения таких заболеваний. Это связано с тем, что применение данной группы препаратов способствует существенному снижению риска развития заболеваний дыхательных путей, облегчению их клинического течения, уменьшению частоты развития возможных осложнений, обострений и хронизации патологического процесса, что в свою очередь позволяет существенно повысить эффективность лечения этой категории пациентов [1].

Для лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы, применяют препараты, обладающие иммуностимулирующей активностью, – иммуномодуляторы [2]. На сегодняшний день принято выделять 6 основных групп иммуномодуляторов: микробные, тимические, костно-мозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты и химически чистые [2]. Известны 3 поколения препаратов микробного происхождения. К препаратам первого поколения относятся пирогенал и продиогиозан, которые из-за выраженности своих побочных действий в настоящее время не применяются. Следует отметить, что первым препаратом этого поколения была вакцина БЦЖ, которая была

разрешена к применению в США и странах Европы еще с 1950 г. и продолжает использоваться в настоящее время. К микробным препаратам второго поколения относят лизаты бактерий (Например, **Исмиген**<sup>®</sup>) и другие бактериальные лизаты. К препаратам третьего поколения принадлежит ликопид, в отличие от лизатов состоящий из глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида – L-аланил-D-изоглутамина (которые *in vitro* показали иммуностимулирующие свойства), и являющийся более безопасным аналогом мурамилдипептида, снятого с производства из-за высокой пирогенности [3, 4].

Имуностимулирующие средства – это препараты, усиливающие иммунный ответ в условиях ослабленной иммунной системы. Наибольший интерес среди иммуностимулирующих препаратов вызывают лизаты бактерий. Они известны с 1970-х гг., были разработаны в целях предотвращения инфекционных заболеваний верхних (ВДП) и нижних (НДП) дыхательных путей. Бактериальные лизаты представляют собой смесь антигенов, полученных из различных инактивированных бактерий, – наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний дыхательных путей. Лизаты бактерий имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (имуностимулирующее) [1, 3].

Лизаты бактерий получают путем механического (BLML) или химического (CLBL) лизиса с последующей лиофилизацией (высушиванием) и смешиванием в заданных пропорциях (табл. 1). CLBL основан на разрушении клеточной стенки химическим веществом и денатурации клеточных структур, что приводит к резкому снижению иммуногенности препарата. BLML получения лизата

**Таблица 1. Основные характеристики химических и механических лизатов**

Параметр	Поливалентный химический бактериальный лизат	Поливалентный механический бактериальный лизат
Методика	Получен методом химического лизиса (химического щелочного вещества)	Получен методом механического лизиса (высокого давления)
Наблюдение с окрашиванием по Граму	Наблюдается аморфное вещество: 	Бактериальные частицы четко различимы: 
Иммуногенный потенциал	Белки денатурированы – сниженная иммуногенность	Крупнодисперсные антигены сохранены – высокий иммуногенный потенциал



(Исмиген®) имеет явные преимущества над CLBL и заключается в разрушении клеточной стенки при помощи высокого давления, без химических веществ, в связи с чем сохраняются крупнодисперсные антигены, стимулирующие как специфический, так и неспецифический иммунитет, что в свою очередь позволяет сохранить высокий иммуногенный потенциал препарата.

В настоящее время особый интерес представляет комбинированный препарат Исмиген®. Это поливалентный лизат из антигенов, полученных из 13 штаммов инактивированных патогенных бактерий, которые являются наиболее распространенными возбудителями инфекций дыхательных путей: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типы TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria catarrhalis*.

### Механизм действия препарата Исмиген®

Для иммуномодуляторов микробного происхождения главной мишенью в организме являются фагоцитарные клетки. В результате действия этих препаратов усиливаются фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных бактерий, возрастает продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета, что приводит к увеличению продукции антител, активизируется образование антиген-специфических Т-хелперов и Т-киллеров [3].

Исмиген® оказывает действие на различные звенья иммунитета, стимулирует как местный клеточный и гуморальный иммунный ответ, так и системный иммунный ответ (рис. 1). Препарат Исмиген® начинает действовать на уровне слизистой оболочки полости рта. Его действие начинается с распознавания дендритными клетками антигенов, содержащихся в лизатах, с последующим их захватом. После созревания дендритные клетки мигрируют к лимфатическим узлам и действуют как клетки, представляющие антигены Т- и В-клеткам. Затем Т-клетки дифференцируются в Т-хелперы, индуцирующие созревание и пролиферацию В-клеток в плазматические, способные секретировать специ-

ческие иммуноглобулины (Ig). В результате образуются антитела, обеспечивающие опсонизацию патогенных микроорганизмов, т. е. уничтожение живых микробов, в т. ч. устойчивых к антибиотикам. Следующий этап – фагоцитоз бактерий гранулоцитами благодаря опсонизирующим Ig и уничтожение зараженных вирусом клеток NK-клетками. Кроме того, происходит усиление секреции поликлонального IgA на уровне слизистых оболочек ВДП и НДП.

Таким образом, Исмиген® обладает способностью эффективно стимулировать как врожденный (благодаря стимуляции и созреванию дендритных клеток, естественных клеток-киллеров и гранулоцитов), так и адаптивный (благодаря специфической стимуляции Т- и В-лимфоцитов и секреции необходимых антител) иммунитет.

Известно, что вирусы создают благоприятные условия для бактериальной колонизации, изменяя локальные защитные механизмы респираторной системы и вызывая изменения в клеточной мембране, что значительно облегчает адгезию бактерий. Преимущество применения препарата Исмиген® состоит в том, что он делает вирусы менее вирулентными, затрудняя тем самым процесс колонизации бактерий и снижая риск развития заболевания [5]. Еще одной особенностью препарата Исмиген® является его способность ускорять созревание дендритных клеток [6], активировать естественные клетки-киллеры (NK-клетки) [7]. В результате Исмиген® способен вызывать эффективный иммунный ответ, имеющий тесную корреляцию с клинической картиной.

### Применение препарата Исмиген®

Исмиген® выпускается в форме сублингвальных (подъязычных) таблеток. Применяется для лечения острых и подострых инфекций ВДП и НДП (бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит), включая осложнения после гриппа, в составе комбинированной терапии. Также Исмиген® показан в качестве профилактики при рецидивирующих инфекциях ВДП и НДП, в т. ч. при обострении хронического бронхита.

Известно, что наиболее эффективная защита дыхательных путей обеспечивается благодаря взаимодействию механизмов врожденного (неспецифического) и приобретенного (специфического) иммунитета. Первой линией защиты, которую встречает на своем пути патогенный организм, является слизистая полости рта. Стоит отметить, что, в отличие от ВДП, НДП у здорового человека абсолютно стерильны, что регулируется работой мукоцилиарного аппарата. При нарушении защиты первой линии повреждается мукоцилиарный аппарат и, как следствие, происходит колонизация микроорганизмами НДП, что становится причиной развития бронхита, пневмонии, обострения хронической рецидивирующей бактериальной инфекции [8, 9]. Поэтому применение сублингвального препарата Исмиген® с профилактической целью и для лечения заболеваний дыхательных путей в комбинированной терапии становится чрезвычайно важным, особенно с учетом того факта, что в подъязычной области содержится большое количество дендритных клеток, обеспечивающих эффективный надзор за иммунной си-

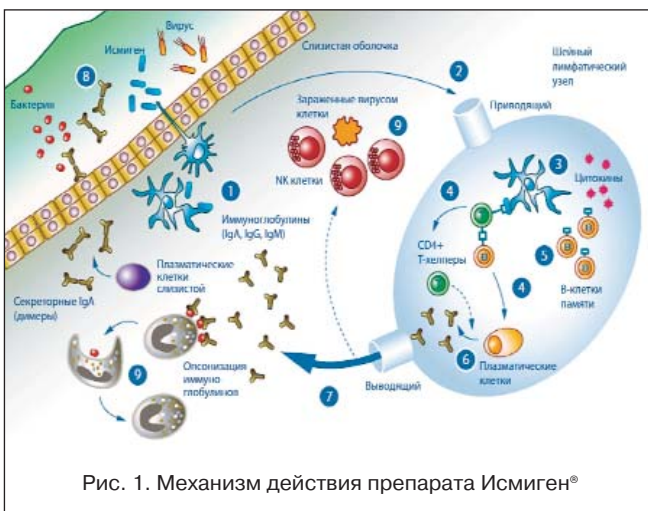


Рис. 1. Механизм действия препарата Исмиген®

стемой. С этой целью необходимо применять 1 табл./сут (держать под языком до полного растворения) не менее 10 дней подряд. Особенность курса лечения Исмигеном® при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей – 3 цикла приема препарата по 10 дней с 20-дневным перерывом. С профилактической целью назначают курсы лечения не чаще 1–2 р./год.

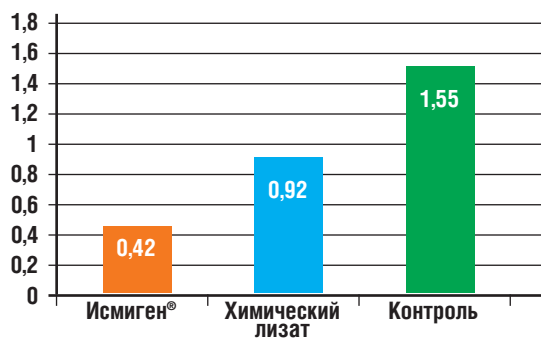
### Обзор клинических исследований препарата Исмиген®

За последние годы было проведено достаточно большое количество исследований, направленных на изучение эффективности применения бактериальных лизатов в различных клинических ситуациях и у пациентов разных возрастных категорий. А. Масчи и соавт. [10] провели исследование, целью которого было установить возможность профилактического приема бактериальных лизатов для профилактики возникновения вспышек заболеваний ВДП. Необходимость профилактики заболеваний ВДП не вызывает сомнений, т. к. в настоящий момент нет эффективного способа их предотвращения. Применение антибиотиков, как правило, неэффективно, а традиционная вакцинация не способна защитить от всего спектра возбудителей. В исследование были включены 64 пациента с более чем 4 эпизодами заболеваний ВДП в анамнезе в течение 1 года. Пациенты были разделены на 3 сопоставимые по полу, возрасту и клиническим характеристикам группы. 1-я группа использовала бактериальные лизаты, полученные BLML, 2-я – CLBL, 3-я группа не получала никаких профилактических препаратов. Схемы приема препаратов не отличались – по 1 табл./сут в течение 10 дней 3 мес. Исследователи пришли к следующим выводам: бактериальные лизаты достоверно способствуют уменьшению количества вспышек заболеваний ВДП. Преимущество препаратов, полученных BLML, состоит в том, что при их применении отмечалась достоверно более короткая продолжительность возникшей инфекции (в днях), чем при применении лизатов, полученных CLBL [10].

В исследовании, проведенном в Италии, изучалось влияние профилактического приема бактериальных лизатов, полученных BLML, по сравнению с плацебо у монахинь, страдающих хроническими инфекциями ВДП. Возраст включенных в исследование составлял от 25 до 80 лет. Лечение проводилось по той же схеме, что и в предыдущем исследовании. В результате было получено, что количество инфекций ВДП было значительно ниже в группе, получающей Исмиген®, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в группе, получавшей Исмиген®, было обнаружено статистически значимое увеличение содержания Ig сыворотки (IgG +35%; IgM +88%; IgA +80%) и слюны IgA (+110%) по сравнению с исходными данными; тогда как в группе, получавшей плацебо, напротив, значимых различий не было [11].

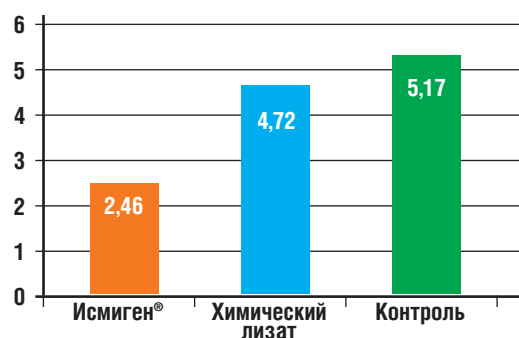
В 2005 г. А. Масчи и соавт. [12] было проведено исследование с большим числом пациентов, возраст которых составлял от 18 до 80 лет. Критерием включения в исследование являлось наличие не менее 4-х эпизодов заболеваний ВДП за прошедший год. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от получаемого препарата, в контрольной группе (NT) лечение не проводилось. В качестве препаратов использовался Исмиген® (поливалентная иммуностимулирующая вакцина, получаемая путем BLML) и пероральный иммуностимулятор, получаемый CLBL. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. Главной целью исследования было доказать уменьшение количества эпизодов заболеваний ВДП. В результате было выявлено, что среднее количество эпизодов респираторных инфекций ВДП в расчете на одного пациента в период лечения в группе терапии Исмигеном составило  $0,34 \pm 0,48$ , что достоверно отличалось от того же показателя в группе, получавшей CLBL ( $1,00 \pm 0,83$ ) и NT ( $1,23 \pm 0,77$ ),  $p < 0,05$ . Различия между 2-мя последними группами не достигли порога достоверности. Количество респираторных инфекций ВДП было ниже и в период наблюдения за пациентами в группе, получающей механические лизаты бактерий ( $0,42 \pm 0,55$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с группами, получавшими CLBL ( $0,92 \pm 0,67$ ) и NT ( $1,55 \pm 0,88$ ), при  $p < 0,05$ . Продолжительность инфекционных эпизодов в группе, получавшей Исмиген®, была самой

**Исмиген® снижает частоту рецидивов в 3,7 раза по сравнению с контрольной группой и в 2,2 раза по сравнению с химическим лизатом**



Среднее количество эпизодов респираторных инфекций на 1 пациента после проведенного лечения

**Исмиген® снижает продолжительность заболевания респираторными инфекциями в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,9 раза по сравнению с химическими лизатами**



Результаты исследования продолжительности заболевания в период лечения (в днях)

Рис. 2. Сравнительная характеристика бактериальных лизатов

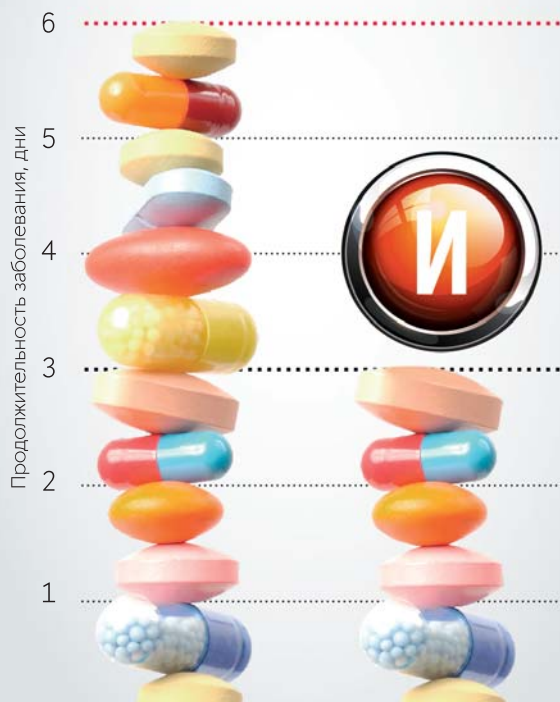
короткой среди трех групп ( $p < 0,05$ ) как в период лечения, так и в последующий период (рис. 2).

Кроме того, в группе, получавшей Исмиген<sup>®</sup>, была наибольшей доля пациентов, не подвергшихся влиянию инфекций ВДП (65,9 и 60,5% соответственно). Еще одним преимуществом, выявленным в ходе данного исследования, было то, что ни одному пациенту, принимавшему бактериальный лизат, полученный BLML, не понадобилось применения антибиотиков, тогда как в группе CLBL 9 пациентам была назначена терапия антибиотиками ( $p < 0,002$ ) [12].

Применение бактериальных лизатов, полученных BLML, было эффективным не только у взрослых, но и у детей. В исследовании I. La Mantia и соавт. [13] был изучен эффект применения препарата Исмиген<sup>®</sup> (механический бактериальный лизат, группа PMBL) по сравнению с химическим бактериальным лизатом и контрольной группой. Авторами было показано, что применение бактериального лизата, полученного BLML (Исмиген<sup>®</sup>), приводит к увеличению числа детей без инфекционных эпизодов в течение как 3 мес. профилактической вакцинации (67,5% – для PMBL, 37,5% – для CLBL и 22,5% – для контроля), так и 5 мес. после вакцинации (27,5% – для PMBL, 15,0% – для CLBL и 5,0% – для контроля).

Как известно, одной из актуальных проблем здравоохранения на сегодняшний день являются инфекции НДП у детей, а также у пожилых пациентов. Это одна из основных причин госпитализаций пациентов в пожилом возрасте, а их лечение приводит к значительным затратам. Особенно это актуально для больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Для них характерен дефицит IgA, что при продолжительном воздействии факторов риска способно привести к возникновению инфекции НДП. В мире ведущей причиной смертности пациентов с ХОБЛ является пневмония [14]. В связи с этим эффективная профилактика инфекций НДП, особенно в группе пациентов с ХОБЛ, способна привести к увеличению выживаемости, а также существенно снизить экономические затраты на их лечение. В этом отношении довольно показательным исследованием, проведенное С. Rossi и соавт. [15], в котором изучалась возможность профилактики возникновения инфекций НДП при помощи лизатов, изготовленных MLBL, CLBL; группа пациентов, у которых применялось неиммуностимулирующее лечение (NT), была контрольной. Оценивалась частота возникновения инфекций НДП в период лечения: в группе NT они наблюдались у 22 (96%) пациентов, в MLBL-группе у 5 пациентов (22%) возникло 7 обострений, в CLBL-группе у 16 пациентов (70%) – 16 обострений. Различия между 3-мя группами были статистически значимыми. Значительные различия наблюдались в необходимости применения антибиотиков. Только 4 (17,4%) пациента получали лечение антибиотиками в MLBL-группе против 14 (60,9%) в CLBL-группе и 21 (91,3%) пациента – в группе NT. Кроме того, отличалась тяжесть возникшей инфекции НДП, не во всех случаях требовалось лечение антибиотиками: только у 5 из 7 (71,4%) пациентов в группе MLBL, у 1 из 21 (81%) – в группе CLBL, у 36 из 41 (78,8%) – в группе NT. Помимо этого, наблюдалось улучшение клинической картины в группе MLBL: у 86,7%

## Частые ОРЗ осложняют жизнь?



**Исмиген уменьшает  
длительность заболевания  
в 2 раза<sup>2</sup>**

## Исмиген

### МЕХАНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ

для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей и профилактики рецидивов<sup>1</sup>

**Уменьшает длительность  
заболевания в 2 раза<sup>2</sup>**

**Сокращает частоту  
заболеваний в 3,7 раза<sup>2</sup>**

**Взрослым и детям с 3 лет**



**1  
ТАБЛЕТКА  
РАЗ  
В ДЕНЬ**

1. на рынке России, рег. № ЛП-002210 от 30.08.2013

2. Macchi, A., Vecchia, L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections // Arzneimittelforschung.— 2005.— Vol. 55.— N. 5.— P. 276-281.

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.  
Реклама.



пациентов (13 из 15) уменьшилась или исчезла одышка, тогда как в группах CLBL и NT это произошло только в 40% (6 из 15) и 11,8% (2 из 17) случаев соответственно (MLBL против CLBL,  $p=0,02$ ; MLBL против NT,  $p<0,0001$ ; CLBL против NT,  $p=0,10$ ) [15].

Одной из групп риска, как уже говорилось выше, являются пожилые пациенты, в особенности проживающие в условиях домов престарелых. Для этой группы населения характерна наибольшая тяжесть течения инфекций НДП. Р. Кого и соавт. изучали группу пациентов, страдающих хроническим обструктивным бронхитом, проживающих в домах престарелых, средний возраст которых составил  $85,9 \pm 5,67$  года. Пациентов наблюдали в течение 1 года. Количество обострений у пациентов, принимавших Исмиген<sup>®</sup>, снизилось до 34 по сравнению с контрольным периодом, во время которого обострения наблюдались в 85 случаях ( $p<0,05$ ). Также уменьшилась и тяжесть обострений, которая оценивалась по шкале GIS, с  $13,1 \pm 3$  до  $9,1 \pm 2,1$  балла. Одним из наиболее значимых фактов было то, что абсолютное количество дней лечения антибиотиками уменьшилось с 496 в течение контрольного периода до 247 – после лечения препаратом Исмиген<sup>®</sup> [16].

В исследовании, проведенном M. Cazzola и соавт. [17], было показано, что Исмиген<sup>®</sup> эффективен в профилактике обострений ХОБЛ не только у пожилых, но и у пациентов средних лет. Средний возраст включенных в исследование (70% из них – мужчины) составил 67 лет. Курящих пациентов было 43%, 71 пациент имел ХОБЛ 4-й стадии. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я получала Исмиген<sup>®</sup>, 2-я – плацебо. Профилактический прием препарата привел к существенному снижению частоты (215 против 248 случаев) и продолжительности (10,6 против 15,8 дня) обострений, а также уменьшению количества доз антибиотика (-270 доз) и времени госпитализации (275 против 590 дней) пациентов.

### Преимущества препарата Исмиген<sup>®</sup>

Исмиген<sup>®</sup> имеет ряд преимуществ перед другими лизатами бактерий (табл. 2):

- является механическим лизатом, обладающим более высокой иммуногенностью, подтвержденной клиническими исследованиями;
- способ введения препарата – сублингвальный:
  - нахождение таблетки под языком до полного растворения делает антигены более доступными для

иммунных клеток миндалин глоточного кольца и способствует быстрому иммунному ответу;

- всасывание препарата в ротовой полости приводит к поступлению компонентов непосредственно в кровь, без прохождения через печень, что также способствует быстрому иммунному ответу;
- данный способ приема позволяет не вовлекать в процесс ЖКТ, где качество антигенов может пострадать;

- кратность приема препарата Исмиген<sup>®</sup> – всего 1 р./сут;

- препарат стимулирует как местный клеточный и гуморальный, так и системный иммунный ответ; оказывает неспецифическое иммуностимулирующее и специфическое вакцинирующее действие;

- имеет широкий спектр показаний, оказывает лечебное и профилактическое действие;

- имеет хорошую доказательную базу. Было проведено 15 рандомизированных клинических исследований с участием 2557 пациентов (детей и взрослых). Метаанализ исследований показал, что у взрослых и детей Исмиген<sup>®</sup> сокращает число респираторных инфекций по сравнению с плацебо.

Полученные клинические результаты показали, что сублингвальные таблетки Исмиген<sup>®</sup> безопасны и хорошо переносятся. При применении препарата Исмиген<sup>®</sup> наблюдаются облегчение и нивелирование таких симптомов, как лихорадка, кашель, одышка, уменьшается потребность в антибактериальной и противовоспалительной терапии. В результате лечения препаратом Исмиген<sup>®</sup> сокращаются частота, выраженность и длительность острых инфекций как ВДП, так и НДП. При применении препарата Исмиген<sup>®</sup> у пациентов с хроническими рецидивирующими бактериальными заболеваниями дыхательных путей длительность заболевания уменьшается в 2 раза, а риск рецидива снижается в 3,7 раза, значительно удлиняется период ремиссии. Исмиген<sup>®</sup> благодаря своей высокой эффективности и простоте применения повышает комплаентность пациентов.

#### Литература

1. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // РМЖ. 2009. № 17 (2). С. 123–131.
2. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. 2010. № 4.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 2. Сравнительная характеристика бактериальных лизатов<sup>1-3</sup>**

Параметры	Исмиген № 10, № 30	Имудон, № 40	Бронхо-мунал, № 10, № 30
Тип лизата	Механический – более высокая иммуногенность	Не указан в официальных источниках	Химический
Показания	Заболевания ВДП и НДП	Заболевания ВДП	Заболевания ВДП и НДП
Спектр активности	Лизаты 8 бактерий (13 штаммов)	Лизаты 13 бактерий (нет <i>Haemophilus influenzae</i> , нет <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Лизаты 8 бактерий (8 штаммов)
Способ применения	1 табл./сут под язык	8 табл./сут	1 капсула/сут

<sup>1</sup> Имудон таблетки для рассасывания. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПН№014990/01-010713

<sup>2</sup> Бронхо-мунал, капсулы 7,0 мг. Инструкция по медицинскому применению ПН№011632/01-070610.

<sup>3</sup> Романюк Л.И., Бронхо-мунал<sup>®</sup> – оптимальный выбор для лечения и профилактики обострений инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. Здоровье Украины. 2012 г., № 5. С. 6.

# Новые возможности и перспективы применения тенектеплазы в реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом

д.м.н. М.Ю. Гиляров, д.м.н. Е.В. Константинова

Региональный сосудистый центр ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

**И**нфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ) сохраняют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с большой распространенностью и высоким процентом инвалидизации и смертности.

Сопоставляя этиологию и патогенез острой фокальной ишемии сердца и головного мозга, можно обнаружить общие механизмы ее развития, несмотря на очевидные различия в строении, функции, кровоснабжении этих органов. Основной причиной развития ИМ является тромбоз атеросклеротически измененной коронарной артерии. Механизмы развития ИИ более разнообразны, однако у 45–50% больных его причиной также является атеротромбоз сосудов головного мозга. Кроме того, причиной ИИ может быть тромбоэмболия, сформировавшаяся в полости сердца.

Неустраняемая окклюзия соответствующей артерии приводит к формированию очага ишемического повреждения в ткани сердца или головного мозга. При помощи современных визуализирующих методик было установлено, что формирование 50% окончательного объема инфаркта головного мозга происходит в течение первых 90 мин от начала развития инсульта, 80% – в течение 360 мин, в связи с чем первые 3–6 ч получили название «терапевтического окна», внутри которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными. Такая же линейная зависимость между временем, прошедшим от начала прекращения кровотока в инфаркт-зависимой артерии, и объемом очага повреждения прослеживается при ИМ: к концу 1-го часа формируется 20% от окончательного объема некроза, к концу 2-го – 50%, к концу 4-го – 80%.

Быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока в инфаркт- или инсульт-зависимой артерии предотвращает дальнейшее развитие и распространение зоны повреждения и является первоочередной задачей лечения.

В настоящее время существуют только 2 метода реперфузии: медикаментозный – с помощью тромболитических препаратов и механический – с помощью первичных интервенционных вмешательств, или та или иная комбинация указанных методов. В каждом конкретном случае врач выбирает способ реперфузии с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся рекомендаций, накопленного опыта, возможностей лечебного учреждения и транспортировки больного.

К преимуществам тромболитической терапии (ТЛТ) относится простота ее выполнения, относительно невысокая стоимость, большой опыт проведения в реальной клинической практике, возможность ее применения в любом стационаре, а у больных с ИМ – и на догоспитальном этапе, что позволяет существенно сократить время до начала реперфузионной терапии. К недостаткам ТЛТ следует отнести возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая развитие геморрагического инсульта, который возникает у 0,4–0,7% больных ИМ. У больных с ИИ при проведении ТЛТ существует риск развития такого грозного осложнения, как симптомная геморрагическая трансформация очага ишемического повреждения головного мозга, нередко приводящего к гибели пациента. Кроме того, использование тромболитиков ограничено временем от начала заболевания, особенно у больных с ИИ.

Необходимо отметить, что ожидаемый эффект ТЛТ удастся достичь не всегда: восстановление коронарного кровотока достигается лишь в 50–80% случаев (в зависимости от используемого препарата) у больных ИМ и 40–60% случаев – у больных с ИИ. После проведения ТЛТ могут также наблюдаться ранние (в 1-е сут – у 5–10% больных) и поздние (у 30% больных) повторные окклюзии коронарных артерий. Частота реокклюзий при проведении ТЛТ у пациентов с ИИ к настоящему моменту не определена, но имеются данные, что менее чем у половины больных с инсультом спустя 24 ч после введения фибринолитика имела место полная реканализация в окклюзированном сосуде [1].

Метод выбора механической реперфузии у больных ИМ – это баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии. Альтернативой фибринолизису у больных с ИИ является механическая тромбоэмболэкстракция, выполняемая при помощи специальных устройств, позволяющих проводить тромбоэктомию, аспирацию или эндоваскулярное разрушение тромба или устанавливать временный эндоваскулярный шунт.

К преимуществам механических методов реперфузии у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) на ЭКГ относится более эффективное восстановление проходимости окклюзированных артерий (95–98%), меньшая частота ранних и поздних реокклюзий, меньшая частота геморрагических осложнений, в т. ч. геморрагических инсультов. У больных с ИИ убедительных

данных о наличии преимуществ первичных интервенционных методов по сравнению с ТЛТ с позиций доказательной медицины пока не получено [2].

Согласно современным рекомендациям, у больных с ИМпСТ на ЭКГ первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является методом выбора реперфузионной терапии в первые 12 ч от начала заболевания, при условии, что оно может быть выполнено в первые 60 мин от момента первого врачебного контакта опытным врачом-ангиохирургом [3, 4].

Попытки обеспечить всех пациентов с ИМпСТ первичным ЧКВ для восстановления кровотока пока не удалось даже в странах Западной Европы и США, в России возможности применения такого вмешательства еще более ограничены. Стремление любой ценой выполнить пациенту ЧКВ, переводение его в лечебное учреждение, которое имеет такую возможность, приводит к парадоксальному результату – отказу от проведения тромболитической в разумные сроки, а, следовательно, к задержке в проведении реперфузии.

Таким образом, ТЛТ остается методом выбора реперфузионной терапии и должна быть проведена всем пациентам с ИМпСТ в первые 12 ч от начала заболевания, при невозможности выполнения первичного ЧКВ в установленные рекомендациями сроки (класс рекомендаций IA).

У больных с ИИ эффективность и безопасность интра- и экстракраниальной ургентной ангиопластики и/или стентирования достаточно не исследованы, и системная (в/в) ТЛТ является методом лечения с наибольшим уровнем доказательности (класс рекомендаций IA) [5, 6].

Любопытно, что публикации, в которых ТЛТ впервые была предложена в качестве метода лечения и ИМ, и ИИ, были опубликованы независимо друг от друга в 1958 г. [7, 8].

Дальнейшее изучение ТЛТ как метода лечения ИИ было ограничено долгие годы ввиду невозможности четкой клинической дифференциальной диагностики между ишемическим повреждением головного мозга и внутримозговым кровоизлиянием, являющимся противопоказанием к проведению тромболитической. В 1990-х гг., когда в клинической практике стали широко использоваться компьютерные томографы и была показана высокая эффективность ТЛТ при ИМ, данный метод обрел актуальность и при ИИ.

У больных с ИМ эффективность и безопасность ТЛТ изучались в большом количестве исследований, результаты которых позволили судить о наличии показаний, противопоказаний, оптимальных сроках проведения фибринолитической, преимуществах и недостатках конкретных тромболитических (фибринолитических) препаратов.

**Фибринолитики** различаются по механизмам действия и селективности воздействия на фибрин. Прямым активатором плазминогена является альтеплаза (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена). Применение альтеплазы изучалось в ряде клинических исследований, результаты которых позволили рекомендовать ее в лечении больных как с ИМпСТ, так и с ИИ.

**Тенектеплаза** была создана с применением рекомбинантной ДНК-технологии как производное альтепла-

зы, путем замены 3-х аминокислотных последовательностей в молекуле ДНК. Создание тенектеплазы было обусловлено стремлением получить препарат, сохраняющий достоинства альтеплазы, но не имеющий некоторых ее недостатков. Полученные структурные особенности препарата оказались удачными для его безопасности, эффективности и простоты применения.

Тенектеплаза обладает наибольшей специфичностью (селективностью) к фибрину не только по сравнению с альтеплазой, но и по сравнению с другими молекулами, используемыми в клинической практике. Высокая специфичность к фибрину ассоциирована с меньшим риском тяжелых кровотечений, т. е. тромболитическая активность ограничивается плазмином на фибриновом субстрате, что позволяет избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также  $\alpha_2$ -антиплазмина. Тенектеплаза более устойчива к влиянию ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1). Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании альтеплазы [9].

По сравнению с альтеплазой тенектеплаза имеет больший период полувыведения, что позволяет применять препарат в виде однократной в/в болюсной инфузии.

Время является ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты. Скорейшее восстановление перфузии миокарда или головного мозга приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза. Для того чтобы максимально «приблизить» реперфузионную терапию к пациенту, а значит – уменьшить время до реперфузии и спасти максимально больший объем миокарда, необходимо провести ТЛТ на догоспитальном этапе. В одном из первых исследований, посвященном изучению эффективности догоспитального тромболитического, было показано, что при проведении его больным с ИМпСТ госпитальная смертность составила 3,3%, тогда как при проведении ТЛТ в стационаре – 8%, а при отсутствии реперфузионной терапии – 12,2%. Соответственно, однолетняя выживаемость больных составила 94, 89 и 79% соответственно [10].

Для практического широкого внедрения догоспитального тромболитического необходимо наличие препарата с возможностью болюсного введения, такого как тенектеплаза.

В ряде клинических исследований (**TIMI-10A, TIMI-10B, ASSENT-1, ASSENT-2**) изучалась эффективность и безопасность тенектеплазы у больных с ИМпСТ. Было показано, что тенектеплаза не уступала по эффективности альтеплазе, при этом обладая преимуществом по способу введения. Результаты исследования ASSENT-2 показали и другие преимущества тенектеплазы – снижение частоты больших кровотечений и уменьшение вероятности развития сердечной недостаточности, зарегистрированные в течение года наблюдения [11–13].

Возможность дальнейшего повышения эффективности тенектеплазы за счет применения дополнительной терапии была изучена в исследованиях **ASSENT-3, ASSENT-3-PLUS, ENTIRE-TIMI 23, INTEGRITI** [14–17]. В исследованиях ASSENT-3, ASSENT-3-PLUS, ENTIRE-TIMI 23



была показана польза дополнительного назначения эноксапарина натрия при введении теноктеплазы и преимущества такой комбинации перед дополнительным назначением нефракционированного гепарина. Дополнительное назначение к терапии теноктеплазой антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, по результатам исследования ASSENT-3, ENTIRE-TIMI 23 и INTEGRITI, сопровождалось увеличением риска тяжелых кровотечений у больных с ИМнСТ.

У больных с ИИ, согласно рекомендациям Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Европейской организации инсульта (European Stroke Organization) и Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association), ТЛТ является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии.

Однако догоспитальная ТЛТ у больных с инсультом не проводится, т. к. до ее начала необходимо выполнить нейровизуализацию и исключить противопоказания к ее проведению. Доказанная эффективность ТЛТ при всех патогенетических подтипах ИИ позволяет рекомендовать уточнять причину его развития после решения вопроса о реперфузионной терапии. Согласно существующим рекомендациям, системный тромболизис у больных с ИИ должен быть выполнен с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Эффективность и безопасность альтеплазы при остром ИИ изучалась в ряде крупных рандомизированных исследований: NINDS, ECASS I, ECASS II, ECASS III, EPITHET и др. [18–22].

Несмотря на установленную в данных исследованиях эффективность рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, имеются данные, что менее половины пролеченных больных с окклюзией крупной мозговой артерии имели признаки реканализации в инсульт-связанном сосуде после ТЛТ и через 24 ч наблюдения. Даже после своевременно проведенной ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена до 40% больных с ИИ остаются тяжело инвалидизированными или погибают. Накапливается все больше данных, что применение альтеплазы может сопровождаться некоторыми специфическими негативными эффектами для ишемизированного участка головного мозга – его геморрагической трансформацией и отеком, прежде всего за счет способности альтеплазы активировать матриксные металлопротеиназы (ММП). Экспериментальные данные показали, что применение ингибитора ММП до введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена крысам с ИИ сопровождалось достоверным снижением частоты отека мозга и геморрагической трансформации [23, 24].

Все перечисленное диктует необходимость поиска новых возможностей ТЛТ у больных с ИИ. Все чаще высказываются мнения, что возможной альтернативой применению альтеплазы будет теноктеплаза с учетом ее профиля безопасности и удобства применения. При моделировании ИИ у животных ТЛТ теноктеплазой сопровождалась более быстрой и стойкой реперфузией, чем ТЛТ альтеплазой в эквивалентных дозах, и меньшей частотой геморрагической трансформации очага повреждения [25].

Пилотное клиническое исследование применения теноктеплазы у 88 больных ИИ не сопровождалось дозоза-

висимым увеличением частоты геморрагической трансформации ишемического очага при применении теноктеплазы в дозе от 0,1 до 0,4 мг/кг [26]. Попытка применить в лечении больных ИИ дозу теноктеплазы, привычную для больных с ИМнСТ (0,5 мг/кг), оказалась неудачной, т. к. частота геморрагических осложнений возрастала, а дополнительные преимущества не были достигнуты [27].

В дальнейшем стало очевидно, что помимо дозы препарата на эффективность и безопасность ТЛТ у больных ИИ влияет выбор критериев отбора пациентов. Наиболее перспективно восстановление кровотока в тех случаях, когда зона пенумбры («ишемической полутени», в которой снижен уровень кровотока, однако в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют функциональные, но не структурные изменения) превышает ядерную зону ИИ («сердцевину»). Согласно современным рекомендациям, преобладание зоны пенумбры над зоной некроза более 20% («mismatch» – несоответствие) является показанием для проведения ТЛТ.

В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности теноктеплазы 0,1 мг/кг (n=25), теноктеплазы 0,25 мг/кг (n=25) и альтеплазы 0,9 мг/кг (n=25) в 6-часовом «терапевтическом окне». Реперфузионную терапию получали больные с «mismatch» – несоответствием по данным перфузионного КТ-исследования (КТ – компьютерная томография) и окклюзией инсульт-связанного сосуда по данным КТ-ангиографии. После ТЛТ теноктеплазой у больных с инсультом наблюдались более быстрое и полное восстановление кровотока в артерии, более выраженный регресс неврологического дефицита и меньшее число геморрагических осложнений [28].

В 2012 г. началось проведение крупного открытого проспективного рандомизированного исследования **NOR-TEST** (The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial), целью которого явилось сопоставление эффективности и безопасности ТЛТ альтеплазой и теноктеплазой у больных ИИ. Окончание этого исследования намечено на осень 2016 г. Возможно, результаты данного исследования позволят рекомендовать более широкое применение теноктеплазы в клинической практике в качестве эффективного, безопасного и удобного в применении препарата ТЛТ при развитии ИИ [29].

У больных с ИМнСТ жесткие временные требования начала реперфузионной терапии для достижения максимально эффективного восстановления кровотока и сохранения жизнеспособного миокарда обуславливают необходимость применения ТЛТ в тех случаях, когда нет возможности в адекватные сроки провести первичное ЧКВ. Несмотря на некоторые логистические сложности, связанные с территориальными, транспортными, организационными и финансовыми особенностями в некоторых странах, включая Российскую Федерацию, в настоящее время применение ЧКВ становится все более доступным, хотя и не всегда в первые часы заболевания. В связи с этим представлялось целесообразным использование обоих методов реперфузии: проведение догоспитального тромболизиса с применением удобной в ис-

пользовании теноктеплазы (получив выигрыш во времени) с последующим ЧКВ для достижения стойкого эффекта реперфузии.

Такой подход, получивший название фармакоинвазивной стратегии, был применен в ряде клинических исследований. В то время как результаты нескольких, сравнительно небольших исследований – CAPITAL AMI, WEST, GRACIA-2, NORDISTEMI – подтвердили эффективность и безопасность фармакоинвазивного подхода в лечении больных с ИМпST, результаты крупного исследования ASSENT-4 PCI поставили вопрос о целесообразности такого подхода [30–34]. Последующий анализ и обсуждение полученных во всех указанных исследованиях результатов позволили предполагать, что «краеугольным камнем» успеха фармакоинвазивной стратегии является выбор оптимального интервала времени между введением тромболитика и выполнением ЧКВ у больных после эффективного системного тромболитика. В перечисленных клинических исследованиях среднее время от момента инъекции теноктеплазы до ЧКВ составило: в исследовании CAPITAL AMI – 84 мин, GRACIA-2 – 3–12 ч, NORDISTEMI – 163 мин, ASSENT-4 PCI – 104 мин, в исследовании WEST ЧКВ выполнялось в течение первых суток. Среди перечисленных исследований, в которых была показана эффективность фармакоинвазивного подхода, только в исследовании CAPITAL AMI интервал времени «тромболитик – ЧКВ» был коротким, однако результаты этого исследования показали снижение только частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии и отсутствие положительного влияния на летальность, частоту инсультов или больших кровотечений. Полученные данные клинических исследований, и прежде всего ASSENT-4 PCI, позволили рекомендовать проведение ЧКВ не ранее чем через 100 мин после предшествующей ТЛТ.

В связи с отсутствием ответа на вопрос, обеспечивает ли догоспитальный тромболитик в сочетании со своевременным ЧКВ результат для пациента с ИМпST, сопоставимый с результатом первичного ЧКВ в ранние сроки заболевания, было организовано и проведено крупное открытое проспективное рандомизированное исследование **STREAM** (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) с участием 1892 пациентов с ИМпST [35]. Целью исследования STREAM стало сравнение 2 реперфузионных стратегий в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных с ИМпST, для которых нет возможности незамедлительно выполнить первичное ЧКВ, и уточнение возможностей применения фармакоинвазивного подхода. В исследование включались пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ в течение 3 ч после появления симптомов, которым невозможно было выполнить первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта.

После рандомизации пациенты попадали в одну из двух групп лечения: 1) первичного ЧКВ, 2) догоспитальной ТЛТ с помощью в/в болюсного введения теноктеплазы в комбинации с клопидогрелом и эноксапаринином натрия с последующим ЧКВ. При наличии признаков неэффективного тромболитика больным 2-й группы вы-

полнили «спасительное» ЧКВ. При эффективной ТЛТ ЧКВ выполняли через 6–24 ч после введения теноктеплазы. Медиана времени от появления первых симптомов до первого медицинского контакта не различалась в обеих основных группах. Медиана времени от начала симптомов до реперфузии – ТЛТ или ЧКВ – составила 100 и 178 мин соответственно. Проведение «спасительного» ЧКВ в группе ТЛТ потребовалось у 36,3% пациентов, у остальных больных коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в среднем через 17 ч после ТЛТ. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность или повторный ИМ, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 из 939 (12,4%) пациентов в группе ТЛТ и 135 из 943 (14,3%) – в группе первичного ЧКВ. В группе ТЛТ возникло больше внутрисерпных кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0% по сравнению с 0,2%,  $p=0,04$ ). После того, как 21% запланированных больных были включены в исследование, была принята поправка к Протоколу исследования, согласно которой доза теноктеплазы у больных в возрасте 75 лет и старше была уменьшена на 50%. После коррекции дозы теноктеплазы у пациентов 75 лет и старше частота внутрисерпных кровоизлияний в группе ТЛТ составила 0,5% против 0,3%, ( $p=0,045$ ) в группе ЧКВ. Частота прочих кровотечений в 2-х группах лечения не различалась.

Результаты исследования STREAM показали, что сочетание раннего догоспитального тромболитика с введением теноктеплазы в сочетании с современными антитромботическими препаратами и последующей своевременной ангиографией и ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных с ИМпST, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Первичный тромболитик при этом был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутрисерпных кровотечений.

В 2004 г. в журнале Stroke была опубликована лекция J.P. Broderick, с которой он выступил на чтениях, посвященных памяти Уильяма Фейнберга. J.P. Broderick в частности сказал: «Прогресс в лечении острого инсульта, вероятнее всего, будет следовать теми же путями, что и в кардиологии... Лечение острого ИИ в 2025 г. будет во многом напоминать лечение инфаркта миокарда» [36]. Нельзя не заметить, что уже сейчас применяются многие общие подходы и одни и те же группы препаратов в лечении и вторичной профилактике ИМ и ИИ: антитромботические препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТЛТ. При этом путь развития реперфузионной терапии в острой сосудистой патологии сердца и головного мозга также имеет очевидные параллели.

В настоящее время разрабатывается стратегия, при которой ТЛТ у больных ИИ комбинируется с механической тромбэктомией, в т. ч. в тех случаях, когда окклюзирована магистральная церебральная артерия, а ТЛТ оказалась неэффективной.

Опубликованные в 2013 г. результаты исследования по сравнению 2-х стратегий реперфузионной терапии у больных с ИИ – ТЛТ альтеплазой и ТЛТ альтеплазой с последующим выполнением эндоваскулярного вмешательства – не показали существенных различий между группами по выживаемости и частоте геморрагических осложнений [37]. Однако, учитывая противоречивый опыт и сложности исследования фармакоинвазивной стратегии у больных с ИМпСТ, представляется необходимым воздержаться от окончательных выводов до получения результатов других исследований, в частности продолжающегося исследования NOR-TEST, в котором часть пациентов с ИИ проходит «bridging therapy» – внутриартериальный тромболитический с последующей механической эмболэктомией.

Таким образом, несмотря на имеющиеся противопоказания, ограниченную эффективность, риск геморрагических осложнений у больных с ИМпСТ ТЛТ остается методом выбора догоспитальной реперфузии и альтернативой ЧКВ при невозможности его выполнения в установленные сроки и единственным методом лечения ИИ, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях. В лечении больных с ИМпСТ стремление объединить преимущества во времени, которые предоставляет ТЛТ на догоспитальном этапе, и полного, стойкого эффекта реперфузии, достигаемых во время ЧКВ, привели к созданию фармакоинвазивного подхода. Результаты исследования STREAM показали, что сочетание раннего догоспитального тромболитического с введением тенектеплазы и последующим ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных с ИМпСТ, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Первичный тромболитический при этом был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутричерепных кровотечений.

Реперфузионная терапия ИИ в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Установленные недостатки эффективности и безопасности такого метода стимулируют поиск новых подходов и новых фибринолитических препаратов. Вероятной альтернативой альтеплазы в лечении больных с ИИ может оказаться тенектеплаза.

### Литература

1. Parsons M.W., Miteff F., Bateman G.A. et al. Acute ischemic stroke // *Neurol.* 2009. Vol. 72. P. 915–921.
2. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 914–923 <http://www.nejm.org/toc/nejm/368/10/>.
3. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2569–619.
4. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61(4). P. e78–e140.
5. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008 // *Cerebrovascular Disease.* 2008. Vol. 25. P. 457–507.
6. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. 2008 // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. 1647–1652.
7. Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy // *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1958. Vol. 71. P. 287.
8. Sussman B.J., Fitch T.S.P. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion // *JAMA.* 1958. Vol. 167. P. 1705–1709.

9. Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A Review of Available Fibrin-Specific Thrombolytic Agents Used in Acute Myocardial Infarction // *Pharmacotherapy.* 2001. Vol. 21. P. 207–217.
10. Danchin N., Blanchard D., Steg P.G. et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 1909–1915.
11. Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial // *Circulation.* 1997. Vol. 95. P. 351–356.
12. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 2805–2814.
13. Sinnaeve P.A., Alexander J.B., Belmans A.C. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: A double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 146. P. 27–32.
14. The ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 605–613.
15. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. et al. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1642–1649.
16. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 135–142.
17. Giugliano R.P., Roe M.T., Harrington R.A. et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: Results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 1251–1260.
18. Demchuk A.M., Hill M.D., Barber P. et al. Levine for the NINDS rTPA Stroke Study Group, NIH. Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rTPA Stroke Study // *Stroke.* 2005. Vol. 36. P. 2110–2115.
19. Fiorelly M., Bastianello S., von Kummer R. et al. For the ECASS I Study Group. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the ECASS I cohort // *Stroke.* 1999. Vol. 30. P. 2280–2284.
20. Dzialowski I., Hill D., Shelagh B. et al. Extent of Early Ischemic Changes on Computed Tomography (CT) Before Thrombolysis: Prognostic Value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II // *Stroke.* 2006. Vol. 37. P. 973–978.
21. De Los R. et al. Kissela B.M. et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. // *Stroke.* 2012. Vol. 43(6).
22. Pican o M.R., Christensen S., Campbell B.C. et al. EPITHET Investigators. Reperfusion after 4.5 hours reduces infarct growth and improves clinical outcomes // *Int. J. Stroke.* 2014. Vol. 9(3). P. 266–269.
23. Ning M., Furie K.L., Koroshetz W.J. et al. Association between tpa therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke // *Neurol.* 2006. Vol. 66. P. 1550–1555.
24. Copin J.C., Merlani P., Sugawara T., et al. Delayed matrix metalloproteinase inhibition reduces intracerebral hemorrhage after embolic stroke in rats // *Exp. Neurol.* 2008. Vol. 213. P. 196–201.
25. Chapman D.F., Lyden P., Lapchak P.A. et al. Comparison of TNK with wild-type tissue plasminogen activator in a rabbit embolic stroke model // *Stroke.* 2001. Vol. 32(3). P. 748–752.
26. Haley E.C. Jr, Lyden P.D., Johnston K.C., Hemmen T.M. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke // *Stroke.* 2005. Vol. 36(3). P. 607–612.
27. Haley E.C. Jr, Thompson J.L., Grotta J.C. et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial // *Stroke.* 2010. Vol. 41. P. 707–711.
28. Parsons M., Spratt N., Bivard A. et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366(12). P. 1099–1107.
29. Logallo N., Kvstad C.E., Nacu A. et al. The Norwegian tenecteplase stroke trial (NOR-TEST): randomised controlled trial of tenecteplase vs. alteplase in acute ischaemic stroke *BMC // Neurol.* 2014. Vol. 14. P. 106.
30. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 417–424.
31. Armstrong P.W. WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1530–1538.
32. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs early routine post-brinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 949–960.
33. Boehmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M. et al. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 102–110.
34. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial // *Lancet.* 2006. Vol. 367. P. 569–578.
35. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P. et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study // *Am. Heart J.* 2010. Vol. 160(1). P. 30.e1–35. e1–6.
36. Broderick J.P., William M. Feinberg Lecture: Stroke therapy in the year 2025. Burden, breakthroughs and barriers to progress // *Stroke.* 2004. Vol. 35, No 1. P. 205–211.
37. Broderick J.P., Yuko Y., Palesch, Andrew M. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368(10). P. 893–903.



# Алгоритмы и клинические рекомендации по применению препарата Нейромультивит в неврологической практике

К.м.н. И.Б. Куцемелов, О.А. Беркут, В.В. Кушнарера,  
к.м.н. А.С. Постникова

ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону  
МЦ «Гиппократ 21 век», Ростов-на-Дону

История применения растительных препаратов в лечебных и профилактических целях охватывает несколько тысячелетий. Так, в Древнем Египте (III тысячелетие до н. э.) при терапии целого ряда болезней пациентам назначались финики, виноград, гранатовый сок, пиво, мед. В качестве мочегонных средств египетские жрецы использовали арбуз и дыню, а свежие овощи – при запорах. В Древнем Риме Гален (129–200 гг. н. э.) впервые создавал и описывал настои, отвары трав, растений, которые успешно применял в терапевтических целях. Арабский ученый Ибн-Сина (980–1037 гг. н. э.) систематизировал и описал более 600 препаратов растительного происхождения.

Название «витамины» произошло от латинского слова «vita», т. е. жизнь. Многие витамины были открыты эмпирическим путем. Например, в Древнем Египте (1500 г. до н. э.) нарушение сумеречного зрения («куруную слепоту») лечили с помощью прикладывания жареной печени к глазам. В XIX в. была описана «бразильская офтальмия» – болезнь, поражающая истощенных рабов. А в начале XX в. было показано, что содержащийся в сливочном масле и курином желтке витамин А предотвращает развитие ксерофтальмии (высыхание конъюнктивы и роговицы), снижает восприимчивость к инфекции. Также мореплаватели в средние века обязательно брали с собой в длительное плавание запас сушеных фруктов, овощей, чтобы не допустить развития цинги. Вещество, предохраняющее от этой болезни, и получило в XX в. название «витамин С». В эпоху Средневековья в Западной Европе широкой известностью пользовался «Салернский кодекс здоровья» – поэма о пищевом поведении [1]. Основные строки данного произведения не утратили значимости и в XXI в.:

*Ужин чрезмерный отнюдь не полезен для наших  
желудков,*

*Чтобы спокойно спалось, перед сном наедаться не  
надо.*

*Ты за еду не садись, не узнав, что желудок  
Пуст и свободен от пищи, какую ты съел перед  
этим...*

Однако только своевременность и количество питательных веществ не являются в настоящее время основой здорового питания. В целом, с развитием прогресса, можно отметить закономерное изменение принци-

пов пищевого потребления с отчетливой тенденцией включения антиоксидантов, витаминов и витаминopodobных веществ в рацион современного человека.

Витамины группы В в природных комплексах никогда не встречаются в изолированном виде, а находятся в комплексе. Они обеспечивают клетки тела необходимой энергией, участвуют в процессах тканевого обмена, активируют жировой, белковый и углеводный обмен.

**Тиамин (витамин В<sub>1</sub>)** в организме человека участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной и молочной), синтезе ацетилхолина, процессах проведения нервного возбуждения в синапсах, в обеспечении аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани. Дефицит тиамина приводит к накоплению в крови пировиноградной кислоты и повышению ее концентрации в нервной системе. Следствием такого нарушения обмена веществ является развитие энцефалопатии Вернике, корсаковского психоза, миелопатии или полинейропатии, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, нарушение ритма сердца). Основными причинами недостаточности тиамина считаются постоянное употребление в пищу очищенного риса, зерна которого не содержат витамин В<sub>1</sub>, алкоголизм, заболевания ЖКТ, сахарный диабет (СД). Препятствуют нормальному всасыванию тиамина газированные напитки, табак, продукты питания, содержащие лимонную кислоту и углекислоту.

**Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>)** – вещество с универсальными свойствами, поскольку благодаря ему сохраняется баланс калия и натрия в жидких средах организма. Витамин В<sub>6</sub> необходим для нормального функционирования органов кровообращения, иммунной и нервной системы. Пиридоксин в фосфорилированной форме участвует в обмене аминокислот, в синтезе белка, гемоглобина, простагландинов, фолиевой и соляной кислот, важнейших нейромедиаторов (адреналин, норадреналин, допамин, гистамин и γ-аминомасляная кислота). Витамин В<sub>6</sub> содержится преимущественно в крупах, постном мясе, орехах, пророщенных зернах пшеницы. Недостаток данного витамина может приводить к болезням сердечно-сосудистой, костно-суставной, нервной системы, печени, дерматитам.

**Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>)** характеризуется высокой биологической активностью, способствует со-

зреванию эритроцитов, участвует в синтезе лабильных метильных групп, образовании метионина, холина, миелина, нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), фосфолипидов, церебризидов, улучшая таким образом метаболизм различных тканей, в т. ч. нервной и мышечной. Коферментные производные витамина В<sub>12</sub> (метилкобаламин и аденозилкобаламин) способствуют репликации и росту клеток. Кроме того, цианокобаламин обладает анальгезирующим эффектом. Витамин В<sub>12</sub> вместе с метионином и витамином С образует своего рода «рабочую группу», которая специализируется в основном на работе мозга и всей нервной системы, участвует в обмене веществ при выработке моноаминов [2]. Основные проявления дефицита цианокобаламина – пернициозная анемия, деменция, атаксическое изменение походки, симметричная полинейропатия с парестезиями и снижением болевой и температурной чувствительности, астенические нарушения и психозы («мегалобластное безумие»), глосситы, зрительные нарушения (амблиопия, макулярная дегенерация).

Основными причинами недостатка витаминов группы В являются экзогенные факторы в виде нарушения режима питания при вегетарианской или других типах диет (например, «кремлевской» – белковой диете), алкоголизм, когда суточный калораж формируется преимущественно за счет производных этанола, ограниченный режим питания у людей с низким экономическим статусом. Также внешнее негативное воздействие может реализовываться после хирургических операций на ЖКТ, при применении лекарственных препаратов (антибиотики, противотуберкулезные медикаменты). К основным эндогенным факторам относят нарушение абсорбции при заболеваниях ЖКТ, заболевания поджелудочной железы, печени, щитовидной железы (тиреотоксикоз), нарушение водно-электролитного баланса и поражение печени при алкоголизме. Недостаточность витаминов группы В может сопутствовать хроническому стрессу и вызывать психопатологические симптомы [3]. Классическую работу в области исследования влияния хронического стресса на человеческий организм опубликовал в середине 1930-х гг. Г. Селье [4]. Он предложил концепцию различных фаз компенсации состояний, возникающих при хроническом дистрессе. Так, общий адаптационный синдром может включать последовательные фазы тревоги, сопротивления (устойчивости) или адаптации и истощения [5].

Дальнейшее развитие медицины в значительной степени подтвердило и дополнило первоначальную работу Г. Селье. Были выделены основные анатомические и биохимические пути и участвующие в них медиаторы, а также их влияние на различные звенья патогенеза стресса. Важнейшая роль в реализации ответа на стресс принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС). Она включает в себя первичные мессенджеры: кортикотропин-рилизинг гормон и вазопрессин, которые синтезируются в гипоталамусе головного мозга, адренкортикотропный гормон передней доли гипофиза и семейство гормонов кортикостероидов, образуемых корой надпочечников.

Наиболее часто упоминаемый кортикостероид – это глюкокортикоид кортизол, но минералокортикоиды (на-

пример, альдостерон) и надпочечниковые андрогены (например, дегидроэпиандростерон и андростендион) также задействованы в этом сигнальном пути. Механизм отрицательной обратной связи между гормонами обеспечивает контроль реакции на стресс [6, 7]. Другие основные участники контроля оси ГГНС включают цитокины (например, интерлейкины 1 и 6 и фактор некроза опухоли α), а также многочисленные гормоны, в т. ч. окситоцин, предсердный натрийуретический пептид (синтезируемый и секретируемый кардиомиоцитами предсердия) и пролактин [8]. Другие, связанные со стрессом молекулы, которые были ассоциированы с немедленной реакцией симпатической нервной системы, включают катехоламины (адреналин и норадреналин). Многие мессенджерные молекулы, связанные с осью ГГНС, и их рецепторы были найдены в других частях организма, прежде всего в ЖКТ, а также в нервной и иммунной системах [9, 10]. Действительно, сферы влияния определенных систем могут частично перекрываться, поэтому психонейроиммунология и служит общим термином для данной области исследований [11].

Как уже отмечалось, витамины группы В в природе всегда встречаются в комплексном виде. При терапии большинства заболеваний патогенетически обосновано применение комбинации основных витаминов указанной группы. Решающую роль в данном применении витаминов этой группы играет то обстоятельство, что области применения витаминов группы В перекрещиваются и дополняют друг друга. По существу, один из используемых витаминов группы В является ведущим, а другие синергично дополняют его и оказывают положительное действие на функциональное состояние структур нервной системы. Таким комбинированным препаратом, включающим витамины В<sub>1</sub> (тиамина гидрохлорид 100 мг), В<sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид 200 мг), В<sub>12</sub> (цианокобаламин 200 мкг), является **Нейромультивит**, фармакологическое действие которого определяется свойствами входящих в его состав витаминов [12]. Указанные витамины в Нейромультивите находятся в лечебных дозировках. Кроме того, установлено, что при большинстве заболеваний



Рис. 1. Основные механизмы действия препарата Нейромультивит

терапевтический эффект применения лекарственной формы выпуска Нейромультивита превосходит таковой инъекционной формы комбинации витаминов группы В. Также при лечении, например, корсаковского психоза или острой алкогольной энцефалопатии после парентерального лечения в стационарных условиях большими дозировками тиамин целесообразно переводить пациентов на пероральный прием Нейромультивита.

Основные патогенетические механизмы действия Нейромультивита представлены на рисунке 1. Данные многообразные профилактические и лечебные эффекты обуславливают обоснованность применения Нейромультивита при многих заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Основные зарегистрированные показания к применению Нейромультивита: алкогольная, диабетическая и дистальная сенсорная периферическая полинейропатия; многообразные клинические проявления дегенеративных изменений позвоночника (корешковый синдром, люмбаго, люмбоишиалгия, ишиас, радикулопатия); плексопатия, мононейропатия, межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, парез лицевого нерва. Способ применения: внутрь после еды по 1 таблетке 1–3 р./сут., не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Не рекомендуется прием больших доз препарата более 4 нед. Препарат снижает эффективность леводопы [13, 14].

Широкий спектр фармакологического действия Нейромультивита используется в лечении многих заболеваний периферической нервной системы. Этому способствует прежде всего анальгезирующая активность и нейротропный эффект комбинации витаминов группы В, которые активируют синтез миелиновой оболочки нервного волокна и транспорта белков в аксонах. Так, одной из наиболее частых точек приложения Нейромультивита является множественное поражение периферических нервов – полинейропатия. Для данной груп-

пы повреждений периферической нервной системы характерны моторные нарушения в виде снижения или выпадения сухожильных рефлексов, слабости и/или атрофии мышц, снижения или извращения чувствительности, алгии в дистальных отделах конечностей, а также многообразные вегетативные расстройства сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, ЖКТ, нарушения потоотделения и сексуальной функции. Этиологически полинейропатии разделяют на эндокринные (диабетическая, гипо- или гипертиреоидная), токсические (алкогольная, лекарственная), системные (при системной красной волчанке, склеродермии), метаболические (уремическая, печеночная), инфекционные (дифтерийная, при СПИДе) и паранеопластические.

Наиболее распространенными заболеваниями являются диабетическая и алкогольная полинейропатии. Первая может быть представлена дистальной симметричной сенсорной, проксимальной моторной формами и вегетативной формой с минимальными сенсорными и моторными нарушениями. Распространенность нейропатических нарушений при СД колеблется от 15 до 90%. [15]. Данные осложнения при СД не всегда диагностируются вовремя, часто проявляются тяжелыми болевыми синдромами, двигательными и вегетативными нарушениями. Все это способствует значительному снижению качества жизни пациентов, инвалидизации в молодом трудоспособном возрасте. При лечении диабетических форм полинейропатии Нейромультивитом основная роль принадлежит тиамину, который подавляет основные биохимические механизмы патогенеза индуцированного гипергликемией поражения сосудов [16]. Данный препарат за счет своих нейропротективных и регенерирующих свойств используется в качестве патогенетической терапии, а противовоспалительный механизм действия способствует симптоматической противовоспалительной терапии. Кроме того, применение Нейромультивита способствует стабилизации показателей глюкозы, гликозилированного гемогло-

**Таблица 1. Алгоритм применения Нейромультивита в неврологической практике**

Индивидуально подобранный режим дозирования 1–3 таблетки/сут	Применение в стандартных терапевтических дозировках, курсами 4 нед.	Раннее начало, применение в максимальных дозировках 3 таблетки/сут, длительное время – до 6 мес.
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	Метаболическая и токсическая полинейропатии	Диабетические формы полинейропатии
Тревожно-депрессивные нарушения	Системные и инфекционные полинейропатии	Острая алкогольная энцефалопатия (после парентерального применения тиамин)
Судорожные состояния детского возраста (пиридоксиназависимые судороги, инфантильные спазмы)	Хроническая алкогольная, атеросклеротическая, гипертоническая энцефалопатии	Алкогольная полинейропатия
Наследственные заболевания обмена веществ (нарушение обмена пировиноградной кислоты, аминокислот, органические ацидемии)	Алкогольная дегенерация мозжечка	Корешковый компрессионный синдром
Мигрень	Невралгия тройничного нерва	Алкогольная миелопатия
Невропатия лицевого нерва	Резидуальные проявления нейроинфекции, черепно-мозговая травма	Алкогольная миопатия
Плечелопаточный периартроз	Остеоартроз	–
Люмбаго, люмбалгия	–	–
Межреберная невралгия	–	–



бина крови [17, 18]. Результаты его применения свидетельствуют о снижении болевых ощущений, улучшении тактильной и вибрационной чувствительности и возрастании скорости нейронального проведения. Также длительное применение Нейромультивита (3 мес.) в дозировке 3 таблетки/сут достоверно снижает риск развития трофических язв стопы [19, 20]. Таким образом, **алгоритм назначения Нейромультивита при диабетической полинейропатии включает в себя ранние сроки назначения, длительное курсовое лечение в составе комплексной терапии, адекватную дозировку.**

Алкогольная полинейропатия часто развивается подостро и в зависимости от длительности злоупотребления производными этанола вызывает выраженный двигательный дефект. Быстро развивается атрофия и гипотония парализованных мышц, нарушение ходьбы за счет поражения малоберцового нерва с формированием перонеальной походки. Течение заболевания сопровождается нейропатическими болями, трофическими и вазомоторными расстройствами нижних конечностей: гипергидроз, отечность, изменение цвета кожи, дистрофические изменения ногтей. У части больных отмечаются тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, затруднение мочеиспускания, импотенция. В отдельных случаях полинейропатия при алкоголизме может сочетаться с поражением ЦНС (корсаковский амнестический психоз, алкогольная дегенерация моз-

жечка, хроническая алкогольная энцефалопатия). Считается, что алкоголь нарушает защитный барьер периферической нервной системы, с одной стороны, и может быть фактором риска развития хронической гипергликемии, нарушая утилизацию витаминов группы В, с другой [21]. Применение Нейромультивита при алкогольной полинейропатии обычно более длительное – 6 мес. При остро прогрессирующей, тяжелой неврологической симптоматике (энцефалопатия Вернике) лечение начинают с парентерального введения тиамин, а затем переходят на длительный прием комбинированных форм витаминов В.

Полинейропатия при метаболических, системных, паранеопластических заболеваниях может возникать как вследствие самого патологического процесса, так и являться результатом повреждения печеночной, почечных систем, а также после проведенного лечения (препараты золота, цитостатики). Клинически может отмечаться поражение одного нерва, множественная мононейропатия, но чаще – это симметричная сенсорная или сенсоромоторная полинейропатия.

В соответствии с общими принципами терапия проводится с учетом этиологического, патогенетического и симптоматического компонента. Однако надо учитывать, что в ряде случаев этиологию полинейропатии установить не удастся, а, например, при мышьяковой или дифтерийной полинейропатии, когда ведущий пато-

Реклама

Рег. уд. П N013734/01 от 26.12.2011

# НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 20, № 60\*\*  
пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

## КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В С НАПРАВЛЕННЫМ НЕЙРОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ<sup>1</sup>

### ПРИМЕНЯЕТСЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ:\*

- поясничный синдром
- шейный синдром
- плечелопаточный синдром
- люмбаишалгия
- корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника
- полинейропатия различной этиологии
- межреберная невралгия
- невралгия тройничного нерва



**ДОЗИРОВКА** → по 1 таблетке 1-3 раза в сутки\*

\* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

\*\* Доступен в аптеках с октября 2014 г.

Список использованной литературы: 1. Елисеев Ю.В. Современные представления лечению диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, №5 – 2012. 2. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и В12-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // Фарматека, №20 – 2011.

логический фактор уже сыграл свою роль, воздействовать на него бесполезно [22]. Поэтому применение Нейромультивита в среднетерапевтических дозировках в срок до 4 нед. в курсовом режиме является обоснованным и клинически доказанным.

Нейромультивит рекомендуется применять при различных клинических проявлениях дегенеративных изменений позвоночника и остеоартрозе. Проведенные экспериментальные работы на животных моделях [23], клинические исследования с точки зрения доказательной медицины показали эффективность комбинированных витаминов группы В в лечении боли при данной патологии [24]. Причем витамины группы В не только способны оказывать свое анальгетическое действие, но и потенцируют анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Режим дозирования и сроки терапии в зависимости от конкретного клинического синдрома могут подбираться индивидуально (например, при люмбаго, люмбоишиалгии) или в стандартных среднетерапевтических дозировках при курсовом лечении (табл. 1). В то же время Нейромультивит успешно применяется и при терапии нейропатической боли (тригеминальная нейропатия, корешковый синдром). Так, была показана большая эффективность в лечении невралгии тройничного нерва при комбинированном применении витаминов группы В и карбамазепина [25]. При тяжелом длительном болевом синдроме сроки применения Нейромультивита могут увеличиваться. Важнейшим представляется то обстоятельство, что применение Нейромультивита позволяет уменьшить у пациентов с болью в нижней части спины дозировку принимаемых НПВП, а также снижает риск хронизации и развития повторных обострений поясничной боли [26].

В соответствии с мультидисциплинарным развитием медицинской науки важным представляется использование Нейромультивита в комплексной терапии больных с мигренью с гипергомоцистеинемией, признанной независимым фактором риска развития тромбоваскулярной болезни. Выявленные при мигрени наследственные тромбофилии (генетический дефект MTHFR) способствуют развитию тромбозов, тромбоэмболий, т. е. могут приводить к инсультам в молодом трудоспособном возрасте [27, 28]. Повышение уровня гомоцистеина в крови может приводить к поражению сосудистой стенки, усилению коагуляционных свойств крови и оказывает нейротоксическое действие. Метаболизм гомоцистеина протекает по 2-м основным витаминно-кофакторным путям: метилирования и транссульфирования, в которых главное значение имеют ферменты метионин-синтаза и цистатионин-β-синтаза при участии витаминов-кофакторов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты [29]. Назначение комплексной терапии с использованием фолиевой кислоты и Нейромультивита способствует значительному снижению уровня гомоцистеина в крови, а также – профилактическому лечению мигрени [30].

Таким образом, Нейромультивит является высокоэффективным патогенетическим и симптоматическим препаратом в терапии целого ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы (табл. 1). Режимы дозирования и сроки лечения могут модифицироваться в зависимости от степени неврологического дефицита, тяжести болевого синдрома, предполагаемых прогнозов исхода заболевания.

### Литература

1. Салернская школа и «Салернский кодекс здоровья» – памятники средневековой медицины и фармации // *PMЖ*. 2004. № 9.
2. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // *PMЖ*. 2009. № 11. С. 748–750.
3. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. Т. 2 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001. С. 351–359.
4. Selye H.A syndrome produced by diverse noxious agents: 1936 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998. Vol. 10 (20). P. 230–231.
5. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions // *Can. Med. Assoc. J.* 1976. Vol. 115 (1). P.53–56.
6. Guyton A.C., Hall J.E. Adrenocortical hormones // Guyton A.C., Hall J.E., eds. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. P. 944–960.
7. Beme R.M., Levy M.N. Adrenal cortex // Beme R.M., Levy M.N., eds. *Principles of Physiology*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby, 2000. P. 559–571.
8. McCann S.M., Antunes-Rodrigues J., Franci C.R. et al. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000. Vol. 33(10). P. 1121–1131.
9. Beme R.M., Levy M.N. Adrenal medulla // Beme R.M., Levy M.N., eds. *Principles of Physiology*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby, 2000. P. 572–578.
10. Ziemssen T., Kem S. Psychoneuroimmunology: cross talk between the immune and nervous systems // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254 (Suppl. 2). I18–I111.
11. Irwin M.R. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery // *Brain Behav. Immun.* 2008. Vol. 22 (2). P. 129–139.
12. Нейромультивит. <http://neuromultivit.ru/>
13. Нейромультивит. Инструкция по применению: <http://sibastro23.narod.ru/index/0-19>
14. Нейромультивит. Инструкция по применению: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_1643.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1643.htm)
15. Мохорт Т.В. Нейропатия при сахарном диабете: современные принципы лечения // *Мед. новости*. 2008. № 1. С. 40–47.
16. Ziegler D. // *Current diabetes Reviews*. 2011. Vol. 7. №3.
17. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2001. Т. 11. № 2. С. 33–35.
18. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии // *Мед. совет*. 2011. № 1–2. С. 68–71.
19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова. М, 2002.
20. Толмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения // *Сахарный диабет*. 2010. №4. С. 63–68.
21. Грацианская А.Н. Нейромультивит в лечении полинейропатии // *Фарматека*. 2007. № 15. С. 37–41.
22. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении // *PMЖ*. 2013. № 36.
23. Roch-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgetic effect of diclofenac in the rat // *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2004. Vol. 47. P. 84–87.
24. Magana-Villa M.C., Rocha-Gonzalez H.I., Fernandez del Valle-Laisequilla C. et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study // *Drug Res (Stuttg)*. 2013. Vol.63. № 6. P. 289–292.
25. Kopruszinski C.M., Reis R.C., Chichorro J.G. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats // *Life Sci*. 2012. Vol. 91. № 23–24. P. 1187–1195.
26. Шавловская О.А. Витамины группы В в неврологической практике // *PMЖ*. 2013. №30.
27. Corral J., Iriesta J.A., Gonzalez-Conejero R. et al. // *Cephalgia*. 1998. Vol. 18(5). P. 257–260.
28. Kowa H., Yasui K., Takeshima et al. // *Am. J. Med. Genetics*. 2000. Vol. 96. P. 762–764.
29. Kelly P.J., Rosand J., Kistler J.P. // *Neurology*. 2002. Vol. 59. P. 778–779.
30. Тадтаева З.Г., Кацадзе Ю.Л. *Казанский медицинский журнал*. 2007. №1. С. 16-20.



Общероссийский научно-практический семинар  
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:  
**ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»**  
в Ростове-на-Дону **27,28 МАРТА**  
**2015**

## — Впервые в Ростове-на-Дону —

Семинар «Репродуктивный потенциал России» расширяет географию

### В научной программе:

• Материнская и перинатальная смертность: тема неутраченных дискуссий • Приказ №572н: акценты и трудности его практического внедрения • Акушерские кровотечения. Школа практического врача • Органосохраняющие операции как осознанная необходимость • Постантибиотиковая эра: организационные шаги • Грудное вскармливание как противоинфекционная мера • Эколого-репродуктивный диссонанс. Наше время

**Приглашаем всех акушеров-гинекологов**



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru);  
[www.praesens.ru](http://www.praesens.ru); группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](http://vk.com/praesens)



# Оценка эффективности препарата Хондрогард в терапии остеоартроза при различных режимах введения

М.И. Удовика

ФКУЗ МСЧ МВД РФ по Ульяновской области, Ульяновск

Остеоартроз (остеоартрит) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц [1]. Основу патогенеза остеоартроза составляют нарушения физиологических процессов деградаци и синтеза хондроцитов, внеклеточного матрикса и субхондральной кости [2–4]. Одним из ведущих механизмов патогенеза остеоартроза является дефицит хондроитина сульфата [5, 6]. Европейская антиревматическая лига (EULAR – The European League Against Rheumatism) отдельно выделила группу лекарственных средств, определяемых как препараты замедленного действия для симптоматической терапии остеоартроза (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Хондроитина сульфат является типичным представителем группы лекарственных средств замедленного действия [1, 5, 7].

Оптимальным препаратом для терапии первичного остеоартроза является **Хондрогард** (хондроитина сульфат для внутримышечного введения в концентрации 100 мг действующего вещества в 1 мл раствора). Хондрогард представляет собой высокомолекулярный мукополисахарид, влияющий на обменные процессы в гиалиновом хряще, препарат уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, ускоряет процессы ее восстановления, стимулирует синтез протеогликанов.

Для оценки эффективности и переносимости препарата Хондрогард на базе ревматологического кабинета ФКУЗ МСЧ МВД РФ по Ульяновской области было проведено открытое клиническое исследование, в которое были включены 60 пациентов (32 женщины и 28 мужчин) с двусторонним первичным гонартрозом (36 пациентов) и двусторонним первичным коксартрозом (24 пациента).

Дизайн исследования соответствовал рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials (OMERACT III) и представлял собой рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование в параллельных группах с активным контролем. Диагноз «остеоартроз» был установлен в соответствии с критериями ACR 1987 г. [6, 7]. Все пациенты, средний возраст которых составлял  $52,36 \pm 4,04$  года, были разделены на 2 группы (табл. 1). Больные 1-й группы (n=30) получали только Хондрогард в/м в дозе 200 мг ежедневно, на курс 20 инъекций. Больные 2-й группы (n=30) – Хондрогард в/м в дозе 200 мг (на курс 20 инъекций) по интермити-

рующей схеме (через день); при этом допускалось применение нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) **Немулекс** по потребности (при интенсивных болях) в суточной дозе не более 200 мг. Соответственно, у пациентов 1-й группы курс терапии составил 20 календарных дней, у пациентов 2-й группы – 40.

У пациентов в обеих группах исследовался суммарный индекс Лекена (индекс тяжести для гонартроза и коксартроза), индекс боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), терапевтический эффект по мнению пациента и врача, качество жизни (в соответствии с опросником качества жизни SF-36), оценивались побочные эффекты терапии. Клинические показатели определялись до начала терапии и после ее окончания. Критерии включения в исследование: наличие первичного остеоартроза коленных и тазобедренных суставов I–III стадии по Келлгрэну-Лоуренсу [8], наличие боли в целевом суставе от 40 мм по ВАШ, индекс Лекена от 4 до 12 баллов, согласие пациента на участие в клиническом исследовании (все пациенты до начала терапии подписали информированное согласие). Критерии исключения из исследования: наличие у пациента помимо первичного остеоартроза воспалительной артропатии или системного заболевания соединительной ткани, предшествующее внутрисуставное введение глюкокортикоидов, физиотерапевтическое лечение в течение предшествующего исследованию месяца.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica Base 6.0. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена как  $p < 0,05$ . При описании признаков применялись медиана (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$  – standard deviation).

**Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования**

Показатель (M*±σ**)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, годы	58,5±4,04	59±21,9
Индекс Лекена до начала терапии, баллы	13±3,5785	9±3,4334
Индекс Лекена по окончании курса терапии, баллы	6±3,1286	3±2,2694
Боль по ВАШ до начала терапии, мм	80±28,28	65±24,74
Боль по ВАШ по окончании курса терапии, мм	20±14,14	20±14,14

*Примечание: M\* – медиана, σ\*\* – стандартное отклонение*

В случае отклонения распределения от нормального закона среднее значение использовать некорректно, т. к. оно является слишком чувствительным параметром к так называемым «выбросам» – нехарактерным для изучаемой выборки, слишком большим или слишком малым значениям. В этом случае для характеристики центральной тенденции в выборке должен применяться другой параметр – медиана. Этот параметр (в отличие от среднего значения) устойчив к «выбросам». Медиана может использоваться и в случае нормального распределения – тогда она совпадает со средним значением [10]. В данном клиническом наблюдении было отдано предпочтение именно медиане, поскольку исследуемые признаки имели нормальное распределение. При сравнении двух зависимых групп по количественному признаку использовался Т-критерий Стьюдента.

Диаграммы рассеяния обычно используются для визуального исследования зависимости двух переменных. Этот тип статистических графиков представляет собой составной график с зависимостью между двумя переменными и распределениями частот для каждой переменной [10]. В данном клиническом наблюдении исследовалась взаимосвязь между исходными данными (индекс Лекена до лечения) и результатами, полученными к концу терапии Хондрогардом. При оценке индекса Лекена у пациентов в обеих группах по окончании курса терапии Хондрогардом выявлено статистически значимое снижение интенсивности боли, увеличение максималь-

ной дистанции при ходьбе, повышение функциональной активности ( $p^*=0,00191$ ,  $p^{**}=0,00167$ ; рис. 1).

По результатам проведенного клинического исследования в обеих группах пациентов выявлено статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ ( $p=0,0009$ ). На столбчатой диаграмме (рис. 2) отображено распределение отдельных измерений параметров, высота каждого столбца указывает на частоту появления значений параметров в выбранном диапазоне, а количество столбцов – на число выбранных диапазонов. Важное преимущество данного графика заключается в том, что он позволяет наглядно представить тенденции изменения измеряемых параметров качества объекта и зрительно оценить закон их распределения.

Качество жизни пациентов оценивалось по анкете оценки качества жизни SF-36 [9]. Этот опросник составляют вопросы, касающиеся взглядов больных на свое здоровье, он содержит 36 вопросов и 8 шкал. По результатам исследования было отмечено значительное улучшение качества жизни у всех участвовавших в исследовании пациентов, а именно: увеличение физической активности, включая самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице; повышение показателей по шкале ролевого физического функционирования (Role Physical); снижение интенсивности болевого синдрома; улучшение общего здоровья и повышение сопротивляемости болезни; повышение показателей шкалы жизнеспособности; повышение уровня социальной активности; повышение

Реклама

# ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ  
Раствор для внутримышечного введения 1 мл №10  
2 мл №10



Обладатель высшей фармацевтической премии  
“Платиновая унция”

ПОДВИЖНОЙ СУСТАВ



Информация для специалистов  
Регистрационный номер: ЛСР - 005817/09 - 170709

- Способствует более быстрому формированию костной мозоли при переломах
- Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани
- Улучшает подвижность пораженных суставов
- Значительно уменьшает болевой синдром при остеоартрозе, остеохондрозе
- Раствор имеет высокую биодоступность

 cotek

уровня ролевого эмоционального функционирования; улучшение психологического здоровья ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов во 2-й группе на 10-й день интермитирующей терапии Хондрогардом значительно снизилась потребность в НПВП – 23 пациента отказались от прие-

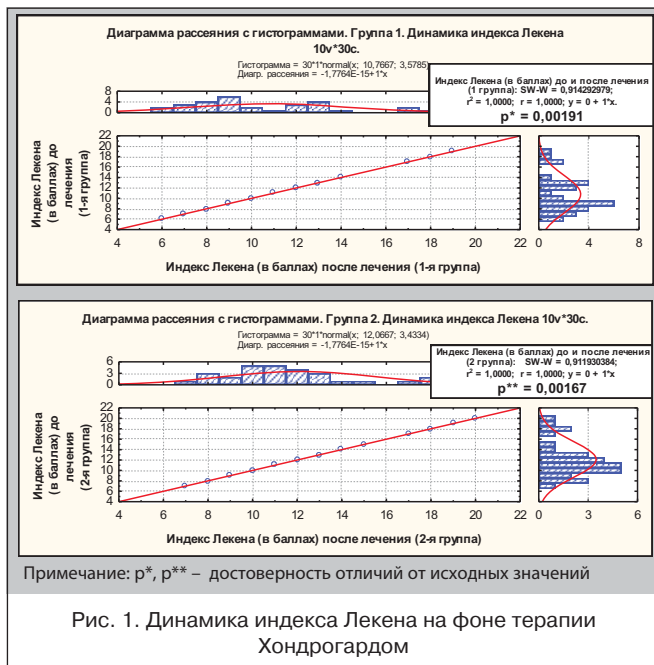


Рис. 1. Динамика индекса Лекена на фоне терапии Хондрогардом

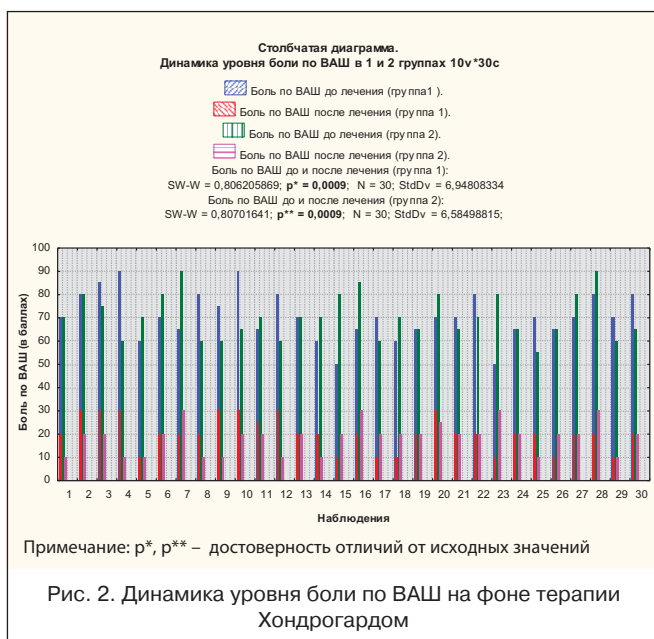


Рис. 2. Динамика уровня боли по ВАШ на фоне терапии Хондрогардом

ма Немулекса, что свидетельствует в пользу анальгезирующего эффекта препарата Хондрогард.

Нежелательные реакции (побочные эффекты терапии) по типу кратковременной болезненности в месте инъекции Хондрогарда, вздутия живота и усиления артралгий были отмечены у 3 (10%) пациентов в 1-й группе и у 4 (13%) – во 2-й группе исследуемых. Все нежелательные реакции были купированы назначением симптоматической терапии и не требовали отмены Хондрогарда.

Была отмечена солидарность при оценке эффективности терапии препаратом Хондрогард врачом и пациентами: очень хорошо – 37%, хорошо – 58%, удовлетворительно – 5%, плохо – 0%.

При оценке времени наступления клинического эффекта (в днях) у пациентов 1-й и 2-й групп была выявлена тенденция к снижению интенсивности боли и увеличению функциональных возможностей к середине курса терапии: у пациентов 1-й группы – к 10-му дню терапии, 2-й группы – к 20-му дню терапии.

Диаграмма размаха применяется для сравнения диапазонов значений нескольких переменных (или нескольких функций) путем представления их на одном графике, использующем общие шкалы [10]. В нашем случае сравнивались показатели индекса Лекена в 1-й и 2-й группах до и после лечения. На графике средних (рис. 3) видно, что эффективность Хондрогарда в 1-й и



Рис. 3. Сравнительная эффективность терапии Хондрогардом в 1-й и 2-й группах

**Таблица 2. Т-критерий для зависимых выборок – сравнительная динамика индекса Лекена в 1-й и 2-й группах на фоне терапии Хондрогардом**

Т-критерий для зависимых выборок. Отмечены разности, значимые на уровне  $p < 0,0500$

1-я группа (n=30)						
Показатель	Среднее	$\sigma^*$	Разница средних	Разница $\sigma^*$	t	$p^{**}$
Индекс Лекена до лечения	10,7666	3,5785	5,8333	1,8398	17,3657	0,0000001
Индекс Лекена после лечения	4,9333	3,1286				
2-я группа (n=30)						
Показатель	Среднее	$\sigma^*$	Разница средних	Разница $\sigma^*$	t	$p^{**}$
Индекс Лекена до лечения	12,0666	3,4334	6,6333	2,2047	16,4791	0,0000001
Индекс Лекена после лечения	5,4333	2,2694				

Примечание:  $\sigma^*$  – стандартное отклонение,  $p^{**}$  – достоверность отличий от исходных значений



2-й группах была примерно одинаковой ( $p^* = 0,00071$ ,  $p^{**} = 0,00067$ ), что позволяет применять препарат в клинической практике как в виде ежедневных внутримышечных инъекций, так и по интермиттирующей схеме (через день).

Сравнительная эффективность терапии Хондрогардом в 1-й и 2-й группах оценивалась по Т-критерию Стьюдента. Т-критерий для зависимых выборок очень полезен в тех довольно часто возникающих на практике ситуациях, когда важный источник внутригрупповой вариации (или ошибки) может быть легко определен и исключен из анализа [10]. Это относится к экспериментам, в которых две сравниваемые группы основываются на одной и той же совокупности наблюдений (субъектов) и тестируются дважды (до и после лечения). По результатам проведенного анализа выявлено статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функциональных показателей у пациентов в обеих группах ( $p=0,0000001$ ; табл. 2).

По результатам проведенного открытого клинического исследования выявлена эффективность Хондрогарда как симптом-модифицирующего препарата в терапии первичного остеоартроза крупных суставов. Хондрогард оказывает значительный анальгезирующий эффект и позволяет расширять функциональные возможности и улучшать качество жизни у пациентов с первичным гонартрозом и коксартрозом. Препарат обладает хорошей переносимостью в терапевтических дозах, побочные эффекты незначительны и не требуют отмены.

Таким образом, учитывая сопоставимую эффективность 1-й и 2-й схем примененной в данном исследовании терапии, препарат Хондрогард может быть рекомендован к применению по 1-й схеме при оказании медицинской помощи в стационарных условиях и с использованием 2-й схемы – при амбулаторно-поликлиническом лечении.

### Литература

1. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2009. Прил. № 2. С. 31–37.
2. Дроздов В.Н., Ким В.А. Диагностика и лечение остеоартрита. Методические рекомендации. М.: МИК, 2010. 23 с.
3. Каратеев А.Е. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии. // Современная ревматология. 2009. № 1. С. 1–8.
4. Loeser R.F. Jr. Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2003. Vol. 26. № 3. P. 547–567.
5. Bierma-Zeinstra S., Bohnen A., Ginai A. et al. Validity of American College of Rheumatology criteria for diagnosing hip osteoarthritis in primary care research // J. Rheumatol. 2003. Vol. 26. № 5. P. 1129–1133.
6. Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения // PMJ. 2014. № 4. С. 278.
7. Zhang W., Donerty M., Peat G. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69 (3). P. 483–489.
8. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 1957. Vol. 16 (4). P. 494–501.
9. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИ-РАЖ») // Научно-практическая ревматология. 2008. № 1.
10. Thomas A. Lang, Michelle Secic. How To Report Statistics in Medicine // Amer. Coll. Physicians. 2006.



The screenshot displays the website **www.RMJ.ru**, which is the "Independent Edition for Practicing Doctors" of the journal "Russian Medical Journal". The page features a blue header with the journal's logo and navigation links. A search bar is located in the top right corner. The main content area is divided into several sections:

- Teкущий номер** (Current issue): 02 октября 2013 г., № 23.
- Акушерство. Гинекология**: An article by the "PMJ" editorial board discussing current topics in obstetrics and gynecology, such as pharmacological strategies for menorrhagia and the use of spasmolytics.
- Скоро на сайте РМЖ!** (Coming soon): An article by the "PMJ" editorial board regarding the treatment of children with various respiratory infections (ORVI) and atopic dermatitis.
- Подписка на рассылку новостей** (Subscribe to news): A form for users to provide their name and email address to receive updates.
- Последние темы форума** (Latest forum topics): A list of recent discussions, including topics like "Помогите найти статью Tav S. Szendel E. et al." and "Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома".
- Новости** (News): A section for recent news, dated 13.10.2010.
- Опрос** (Survey): A section for evaluating the quality of articles, with options for "Отлично" (Excellent), "Хорошо" (Good), "Удовлетворительно" (Satisfactory), and "Неудовлетворительно" (Unsatisfactory).

The footer contains contact information for the editorial office, including phone numbers and email addresses, as well as a list of journals included in the "PMJ" collection.

# Механизм действия и применение ранолазина при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Профессор М.А. Гуревич, Д.А. Агабабян, Н.А. Кузьменко

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти населения во многих странах мира. В последние десятилетия прошлого века в экономически развитых странах наблюдалось определенное снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК), в т. ч. ишемической болезни сердца (ИБС). В последние годы в нашей стране также отмечается подобная динамика смертности от БСК. В России постепенное снижение смертности в 2011 г. достигло 18,8%. Следует отметить, что, несмотря на эту положительную тенденцию, смертность от ИБС в нашей стране превышает аналогичный показатель в США в 3 раза [1–3].

Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США – почти в 2 раза ниже – 7% [3, 4]. Следует отметить, что ожидается увеличение распространенности БСК в мире. По данным P. Heidenreich и соавт. (2011), распространенность ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3%, а прямые медицинские затраты возрастут на 198% по сравнению с таковыми в 2010 г. Таким образом, ИБС остается главной причиной смертности и инвалидизации населения. Очевидно, что сложившаяся ситуация обуславливает необходимость совершенствования лечебно-профилактических мероприятий при данном заболевании.

В настоящее время достигнут несомненный прогресс в лечении больных ИБС, что связано как с появлением новых групп лекарственных препаратов (антиагреганты, гиполипидемические и антиангинальные препараты), так и с ростом частоты использования процедур коронарной реваскуляризации. Наличие большого арсенала средств способствует первичной и вторичной профилактике сосудистых осложнений. Стоит отметить, что 25% пациентов после успешной реваскуляризации миокарда, даже при приеме всех рекомендованных препаратов, через 5 лет вновь испытывают симптомы ишемии [5]. При этом остается актуальным проведение адекватной медикаментозной терапии стабильной ИБС, направленной на купирование и профилактику основной клинической симптоматики заболевания, улучшение качества жизни больных и повышение толерантности к нагрузкам. Антиангинальные препараты за счет профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость ими физической нагрузки.

В настоящее время для применения рекомендовано 7 групп антиангинальных препаратов: β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы If-кана-

лов клеток синусового узла, метаболические препараты, никорандил и ранолазин.

Современная стратегия ведения больных с ИБС для профилактики сердечно-сосудистых осложнений предполагает обязательное назначение антиагрегантов, гиполипидемических препаратов (статины, ПНЖК) и β-адреноблокаторов. Присоединение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II всем больным со стабильной ИБС, в т. ч. без признаков сердечной недостаточности, обуславливает снижение риска развития ИМ, что способствует заметному улучшению прогноза у этой категории пациентов.

Антиангинальные препараты, предупреждающие приступ стенокардии за счет профилактики ишемии миокарда, значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость ими физической нагрузки.

Заслуживает внимания активатор калиевых каналов никорандил, который одновременно обладает свойствами органических нитратов и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Препарат используют для профилактики и лечения приступов стенокардии.

Не менее интересен сравнительно новый для нашей страны препарат для лечения стабильной стенокардии **ранолазин** – селективный ингибитор позднего натриевого тока, ослабляющий нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированные с ишемией миокарда [6].

## Фармакокинетика и механизм действия ранолазина

Ранолазин является ингибитором позднего тока ионов натрия в клетки миокарда. Снижение внутриклеточного накопления натрия ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов кальция. Это уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс при ишемии. Уменьшение избытка внутриклеточного кальция способствует расслаблению миокарда и таким образом снижает диастолическое напряжение стенки желудочков. Клиническими свидетельствами торможения позднего натриевого тока под действием ранолазина служат значительное укорочение интервала QTc (QTc – скорректированное значение QT с учетом ЧСС) и положительное влияние на диастолическое расслабление, выявленное в открытом исследовании с участием пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (пациенты с синдромом LQT-3,

имеющие мутации гена SCN5A KРQ). Эти эффекты препарата не зависят от изменений ЧСС, АД или степени расширения сосудов.

При применении ранолазина достоверно снижается частота развития приступов стенокардии в неделю и потребление нитроглицерина короткого действия в сравнении с таковыми при применении плацебо, независимо от пола пациентов. В многоцентровом перекрестном исследовании **MARISA** (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) была показана эффективность монотерапии ранолазином для профилактики приступов стенокардии [7]. В данное исследование (n=191) были включены пациенты со стенокардией напряжения, получавшие β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и/или органические нитраты. Перед началом исследования все антиишемические препараты, кроме нитроглицерина по потребности, были отменены. Далее пациенты получали 500, 1000, 1500 мг ранолазина или плацебо 2 р./сут в течение 1 нед., после чего проводили исследование с помощью тредмил-теста. Монотерапия ранолазином во всех дозировках хорошо переносилась и оказалась эффективной: продолжительность физической нагрузки увеличилась соответственно на 94, 103 и 116 с для доз ранолазина в 500, 750 и 1000 мг 2 р./сут (p<0,005 по сравнению с плацебо). Гемодинамические показатели (АД, ЧСС) на фоне ранолазина практически не менялись. Во время лечения развития толерантности к ранолазину не наблюдалось. Прекращение приема ранолазина не приводило к усилению или увеличению частоты развития приступов стенокардии. Приведенные данные свидетельствуют о ранолазине как об активном антиангинальном препарате.

Ранолазин имеет значимое преимущество по сравнению с плацебо в увеличении времени до возникновения приступа стенокардии и появления депрессии сегмента ST на 1 мм при приеме в дозе 500–1000 мг 2 р./сут. Препарат значительно улучшает переносимость физических нагрузок. Для ранолазина была зафиксирована зависимость доза/эффект: при приеме препарата в более высокой дозе антиангинальный эффект был выше, чем при приеме более низкой дозы.

Эффекты, выявляемые при проведении ЭКГ: у пациентов, принимавших ранолазин, отмечались зависимые от дозы и концентрации препарата в плазме уровни удлинения интервала QTc (около 6 мс при приеме 1000 мг 2 р./сут), снижения амплитуды зубца T и, в некоторых случаях, двугорбые зубцы T. Показатели ЭКГ у пациентов, принимающих ранолазин, являются результатом ингибирования препаратом скорости как быстро выпрямляющего калиевого тока, что удлиняет желудочковый потенциал действия, так и позднего натриевого тока, что укорачивает желудочковый потенциал действия. Популяционный анализ показал, что применение ранолазина и у пациентов со стабильной стенокардией, и у здоровых добровольцев приводит к удлинению QTc относительно исходного уровня в среднем на 2,4 мс при концентрации ранолазина в плазме 1000 нг/мл. В случае наличия у пациентов значимой печеночной недостаточности скорость удлинения QTc была выше.

В одном из исследований определяли связь между удлиненным QTc и риском внезапной сердечной смерти (ВСС) и влиянием на них ранолазина. Были изучены 6492 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (NSTEMACS), рандомизированных на группы плацебо или ранолазина в MERLIN-TIMI 36. В группе плацебо увеличение интервала QTc (>450 мс – у мужчин, >470 мс – у женщин) было связано с двукратным повышением риска ВСС (отношение рисков HR, 2,3, p=0,005) после корректировки с учетом других факторов риска. В группе ранолазина связь между аномальной QTc и ВСС была сравнима с таковой в группе плацебо (HR 1,8, p=0,074). Таким образом, существенных различий в отношении опасности ВСС между группами плацебо и ранолазина у больных с патологией QTc выявлено не было (HR 0,78, p=0,48). Удлинение QTc было независимым предиктором ВСС [8].

Во время терапии ранолазином отмечена достоверно меньшая частота возникновения аритмий по сравнению с плацебо, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» ≥8 сокращений на 1 эпизод. У пациентов, получавших лечение ранолазином в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, выявлялось воздействие на гемодинамику в виде незначительного урежения ЧСС (<2 уд./мин) и снижения систолического АД (<3 мм рт. ст.). Дополнительный прием ранолазина уменьшает частоту приступов стенокардии. Положительный эффект препарата не сопровождается развитием побочных явлений или ухудшением долгосрочного прогноза [7].

За счет частичного ингибирования окисления жирных кислот ранолазин повышает эффективность утилизации кислорода и потенцирует действие β-блокаторов и антагонистов кальция.

В исследовании Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (**CARISA**) принимали участие 823 пациента со стабильной стенокардией, принимавших ателолол 50 мг, амлодипин 5 мг или дилтиазем 180 мг. В течение 12 нед. участники рандомизированно получали плацебо (269 человек), ранолазин 750 мг 2 р./сут (279 человек) или ранолазин 1000 мг 2 р./сут (275 человек) [9].

При добавлении к получаемой терапии препарат уменьшал среднее число приступов стенокардии с 3,3 в неделю (группа плацебо) до 2,5 (группа ранолазина 1500 мг/сут) и 2,1 (группа ранолазина 2000 мг/сут) соответственно. Доказана эффективность ранолазина, превосходящая эффективность плацебо, в отношении длительности выполняемых физических нагрузок для обеих исследуемых доз препарата (на 24 с больше по сравнению с плацебо). Различий в длительности переносимых физических нагрузок между двумя дозами ранолазина отмечено не было. Длительность выполнения тредмил-теста возросла в обеих группах активного лечения по сравнению с контролем (p=0,01). Эти различия достигали статистической значимости уже на 2-й нед. приема.

Взаимодействие с антагонистами кальция также исследовалось в ходе проведения Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment with Amlodipine



(**ERICA**). В него были включены 565 больных с верифицированной ИБС, принимавших максимальную дозу амлодипина, которых рандомизировали для приема 1000 мг ранолазина и плацебо 2 р./сут в течение 6 нед. Результаты исследования продемонстрировали, что ранолазин в комбинации с амлодипином значительно снизил частоту приступов по сравнению с таковой при применении монотерапии амлодипином (средняя частота приступов в неделю – 2,88 против 3,31,  $p=0,028$ ; средняя потребность в нитроглицерине за неделю – 2,03 против 2,68,  $p=0,014$ ) [10].

Прием ранолазина не сопровождался побочными эффектами и не влиял на уровни АД и ЧСС. Препарат подходит для больных с гипотонией и брадикардией, у которых дальнейшее увеличение дозы «классических» антиангинальных препаратов может отрицательно сказаться на гемодинамике. Ранолазин показан в первую очередь пациентам, у которых невозможно выполнение реваскуляризации.

Многие больные предпочитают принимать препараты каждый день, если это уменьшает тяжесть и число приступов стенокардии, чем переносить чрескожное коронарное вмешательство, при котором 30-дневный риск серьезных осложнений достигает 2–3% [11].

Говоря о медикаментозной терапии пациентов со стенокардией и СД, следует упомянуть о влиянии ранолазина на уровень гликированного гемоглобина и улучшение контроля над гликемией. При его приеме в течение 4 мес. достоверно снижается частота возникновения новых случаев повышения уровня гликированного гемоглобина на 32% и уменьшается количество приступов стенокардии [12].

## Влияние ранолазина на фибрилляцию предсердий

Ранолазин является также препаратом для лечения фибрилляции предсердий (ФП). Он первоначально был разработан как антиангинальный препарат, ингибирующий ряд ионных токов, важных для генеза трансмембранного сердечного потенциала действия; затем было обнаружено его антиаритмическое действие.

В исследование **MERLIN-TIMI 36** [13] были включены 6560 пациентов, из них более 3500 с ОКБ без элевации ST и предшествующими эпизодами стабильной стенокардии, которые были рандомизированы на группы ранолазина (внутривенное введение с последующим приемом перорально 1000 мг 2 р./сут) и плацебо в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. Вначале не наблюдалось значимого улучшения относительно первичных конечных точек (смерти и повторных ишемических событий) в группе ранолазина, но при непрерывной амбулаторной записи ЭКГ в течение первых дней было отмечено сокращение числа некоторых аритмий, в т. ч. новых эпизодов ФП: по сравнению с плацебо терапия ранолазином приводила к уменьшению количества эпизодов желудочковой тахикардии (5,3% против 8,3%,  $p<0,001$ ) и наджелудочковой тахикардии (44,7% про-

тив 55%,  $p<0,001$ ), впервые возникшей ФП (1,7% против 2,4%,  $p=0,08$ ).

Установлено, что в желудочках ранолазин ингибирует позднюю фазу внутреннего натриевого тока (поздний INa). Эффект заключается в сокращении ПД и уменьшении задержки активации быстрого ретрификационного тока калия (IKr), удлинении продолжительности ПД. В предсердиях, в дополнение к блокаде позднего INa и IKr, ранолазин замедляет пик потока Na-каналов (пик INa), а также имеет определенное воздействие на другие токи, такие как ICaL, INa–Ca и IKs [14].

В предсердиях ранолазин способен подавлять предсердные тахикардии и ФП, что, вероятно, связано с его многоканальными блокирующими свойствами. Ранолазин вызывает предсердно-селективное, частотно-зависимое снижение параметров в зависимости от функций Na-канала, таких как скорость деполяризации, диастолический порог возбуждения и постреполяризирующая рефрактерность [15]. Было отмечено, что в миоцитах предсердий пациентов с персистирующей ФП ингибирующее действие ранолазина на поздние INa было сильнее у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом. Ранолазин также подавляет преждевременное сокращение в правом предсердии и снижает диастолическое напряжение [16].

В небольшом исследовании у 7 больных ранолазин был назначен вскоре после начала ФП (500–1000 мг 2 р./сут) и прекращения любой другой антиаритмической терапии, он оказался эффективным в поддержании синусового ритма: большинство из этих пациентов имели структурные заболевания сердца, и общепризнанные антиаритмические препараты не применялись [17]. Те же авторы предложили использовать ранолазин в качестве купирующего ФП препарата при использовании тактики «таблетка в кармане» [18].

Ранолазин (2000 мг) давали перорально 18 пациентам с впервые возникшей или пароксизмальной ФП длительностью не более 48 ч: 13 из 18 пациентов восстановили синусовый ритм в течение 6 ч от начала приема, 72% конверсии частоты сравнивали с другими результатами протоколов «таблетка в кармане». Эти результаты представляются перспективными, несмотря на небольшой объем данных исследований.

Ранолазин и амиодарон сравнили при применении для профилактики ФП после аортокоронарного шунтирования (АКШ) у 393 пациентов (средний возраст –  $65\pm 10$  лет, 72% мужчин): амиодарон – 400 мг до операции, затем по 200 мг 2 р./сут в течение 10–14 дней, ранолазин – 1500 мг до операции, затем 1000 мг 2 р./сут в течение 10–14 дней [19]. ФП была зарегистрирована у 26,5% пациентов, получавших амиодарон, по сравнению с 17,5% пациентов, принимавших ранолазин ( $p=0,035$ ). Использование ранолазина было связано со значительным уменьшением количества эпизодов ФП по сравнению с таковым при использовании амиодарона после АКШ, без значимой разницы в частоте развития побочных эффектов. Необходимо уточнить, действительно ли снижение частоты наджелудочковых тахикардий и вновь возникшей ФП во время терапии ранолазином является

результатом прямого воздействия на предсердную электрофизиологию благодаря улучшению обмена веществ в предсердиях или функции ЛЖ (тем самым косвенно подавляется предсердный аритмогенез) [20].

В исследовании ранолозина было показано, что он предотвращает влияние миокардиальной ишемии, улучшает функцию сердца в ответ на различные стрессорные раздражители по сравнению с новыми ингибиторами оксидантов эфирных кислот [21]. По-видимому, эта метаболическая роль ранолозина в большей степени связана с ишемической протекцией, чем с ингибированием оксидантов жирных кислот, и может играть определенную роль в защите от аритмии. Концентрация препарата, которая требуется для подавления синтеза жирных кислот  $\beta$ -оксидантов ( $>100 \mu\text{M}$ ), намного выше, чем терапевтическая концентрация ( $<10 \mu\text{M}$ ). Это свидетельствует о том, что ингибирование метаболизма жирных кислот не может объяснить механизм действия ранолозина. В настоящее время считается, что антиишемический эффект в основном обусловлен блокирующим действием ранолозина на поздний  $\text{I}^{\text{NaL}}$ , который прерывает начальный путь ишемического каскада. Вместе с тем сомнения относительно прямых электрофизиологических эффектов ранолозина устранили результаты исследования, которое четко показало электрофизиологические эффекты препарата в предупреждении и подавлении предсердных аритмий на модели мыши с генетическим синдромом QT [22]. Следовательно, ранолозин имеет прямое электрофизиологическое влияние в дополнение к метаболическому эффекту, что является важным в подавлении аритмий.

По мнению ряда исследователей [14], ранолозин обладает антиаритмическим эффектом, влияя на предсердия и желудочки. В желудочках он может подавлять аритмию, ассоциированную с ОКС, синдромом удлиненного QT, хронической сердечной недостаточностью, ишемией и реперфузией. В предсердии ранолозин эффективно подавляет предсердную тахикардию и ФП. Механизм, лежащий в основе антиаритмической активности, вероятно, обусловлен ингибцией позднего  $\text{I}^{\text{Na}}$  в желудочках и частотно-зависимой ингибцией пика  $\text{I}^{\text{Na}}$  и  $\text{I}^{\text{Kr}}$  в предсердии. Краткосрочная и длительная безопасность ранолозина, продемонстрированная в клинике, позволяет использовать данный препарат у пациентов со структурными изменениями сердца, с ФП, непосредственно воздействуя на поздний  $\text{I}^{\text{Na}}$ .

На экспериментальной модели было продемонстрировано, что подавления ФП можно достигнуть низкими дозами дронедарона и ранолозина, используя их комбинацию [23]. Авторы исследовали *in vitro* индивидуальный и комбинированный эффекты препаратов (дронедарон  $10 \text{ мкмоль/л}$  и ранолозин  $5 \text{ мкмоль/л}$ ): ранолозин в большей степени увеличивал эффективный рефрактерный период и постреполяризационную рефрактерность (ППР), чем дронедарон. Точно так же ранолозин препятствовал индукции ФП чаще, чем дронедарон (29% против 17%). В комбинации дронедарон и ранолозин, вероятно, действуют синергически, значительно увеличивая ППР. Показатель успешности предотвраще-

ния ФП также был увеличен (9 из 10). К тому же персистирующая ФП была купирована, и реиндукция была предотвращена в 6 из 10 случаев, и в 6 из 6, когда препараты использовались в комбинации. Результаты этого исследования подтверждают гипотезу об эффективности комбинации преобладающих блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать индукцию и реиндукцию ФП. Однако экстраполяция полученных *in vitro* результатов в клиническую практику должна проводиться с большой осторожностью. Отсутствие вегетативных и гормональных влияний, которые могут существенно модулировать сердечную электрофизиологию и тем самым фармакологические реакции на препараты, относится к числу ограничений *in vitro* препаратов. Кроме того, эксперименты проводились «с использованием» здоровых предсердий и желудочков, а ФП обычно развивается при наличии структурного и электрического ремоделирования. Предсердное ремоделирование может существенно повлиять на фармакологический ответ.

К настоящему времени завершена 2-я фаза исследования **HARMONY** (A Study to Evaluate the Effect Of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination). В него были включены 134 пациента с пароксизмальной ФП и двухкамерным кардиостимулятором с возможностью обнаружения ФП и записи и хранения электрокардиограммы, которые были случайно отнесены к одной из 5 групп: плацебо; ранолозин  $750 \text{ мг}$   $2 \text{ р./сут}$ ; дронедарон  $225 \text{ мг}$   $2 \text{ р./сут}$ ; ранолозин  $750 \text{ мг}$  и дронедарон  $225 \text{ мг}$   $2 \text{ р./сут}$ ; или ранолозин  $750 \text{ мг}$  и дронедарон  $150 \text{ мг}$   $2 \text{ р./сут}$ .

По сравнению с группой плацебо группа приема ранолозина  $750 \text{ мг}$  и дронедарона  $225 \text{ мг}$  имела большее процентное изменение ФП по сравнению с исходным через 12 нед. ( $p=0,008$ ). Группы приема ранолозина  $750 \text{ мг}$  и дронедарона  $150 \text{ мг}$  ( $p=0,072$ ), получавшие только ранолозин  $750 \text{ мг}$  ( $p=0,49$ ), в сравнении с плацебо не обнаружили существенного снижения ФП. В группе, получавшей только дронедарон  $225 \text{ мг}$ , не было никакой разницы в процентном изменении в ФП по сравнению с группой плацебо, отмечалось незначительное увеличение ФП ( $p=0,78$ ). Серьезных побочных эффектов обнаружено не было. На данный момент исследование находится в 3-й фазе, которая будет иметь решающее значение при определении порядка применения данной комбинации [24].

## Заключение

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что ранолозин является одним из самых активных современных антиишемических средств. Кроме того, объективно показано его антиаритмическое действие. Не менее важно, что препарат хорошо переносится, основные побочные эффекты (запор, головокружение, головная боль) встречаются редко, а частота синкопе составляет менее 1%.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Актуальные аспекты контроля состояния слизистой оболочки полости носа в условиях современного мегаполиса

К.м.н. Н.Э. Бойкова

ФГБУ «НЦ оториноларингологии ФМБА России», Москва

Современное состояние экологии в мегаполисе – проблема, которую решает большое количество специалистов – экологи, санитарно-гигиенические врачи, профпатологи. Как ни странно, специалисты по болезням уха, горла и носа на своем первичном приеме сталкиваются именно с последствиями жизни пациентов в большом городе [1].

Прежде всего, это большая концентрация населения на квадратный километр, что приводит к постоянно-му вирусному обсеменению слизистой оболочки (СО) полости носа и ротоглотки, особенно в осенне-зимний период. Кроме того, загрязненность окружающего воздуха автомобильными выхлопами, отходами промышленных предприятий действует токсично на реснитчатый эпителий, снижая мукоцилиарный клиренс [2, 3].

При нормальной дыхательной функции носа на его СО действует множество атмосферных токсичных веществ (пыль, пары и газы агрессивных химических веществ, биологические аллергены). В отопительный сезон воздух в рабочих помещениях и квартирах становится недостаточно влажным, что приводит к сухости СО.

По мнению большинства исследователей [4], патология дыхательной системы является индикатором экологического состояния территории. По данным А.В. Глушковой [5], формированию повышенного уровня распространенности неспецифических заболеваний органов дыхания среди детей способствует проживание 49,8% семей вблизи автомагистралей, 33,5% – вблизи промышленных предприятий.

Сухость СО носа создает дискомфорт в полости носа, вызывая затруднения дыхания и мешая спокойно спать по ночам. Помимо всех проблем, которые создает сухая СО носовой полости, она не выполняет свою главную задачу: фильтрацию воздуха, попадающего в легкие в процессе дыхания [4].

Сухость в носу может появиться и по другим причинам. Самая распространенная из них – это побочное влияние определенных медицинских препаратов. В первую очередь это капли от насморка и антигистаминные средства, а также ряд бронхолитиков, гипотензивные средства и препараты, содержащие атропин.

С наступлением преклонного возраста происходит атрофия СО, а как следствие, – снижение формирования слизи, что и вызывает сухость в носу.

Все эти факторы заставляют оториноларинголога разрабатывать тактику лечения пациентов с учетом факторов, вредоносно действующих на СО, прежде всего

полости носа. И здесь большая роль принадлежит ирригационной терапии.

Перспективным направлением терапии указанной патологии является применение изотонических ирригационных растворов, действие которых направлено на очищение (ускорение элиминации патологического содержимого) и увлажнение СО носа, нормализацию защитной функции реснитчатого эпителия, образование жидкого секрета (слизи), предотвращение образования корок, снятие отека, облегчение носового дыхания и т. д.

Ирригационная (элиминационная) терапия направлена на превентивное активное снижение числа вирусных и бактериальных патогенов, а также инородных частиц на СО дыхательных путей.

Интраназальная элиминационная терапия (ИЭТ) также снижает степень обсемененности носоглотки патогенной и условно-патогенной микрофлорой, усиливает первую линию защиты СО (мукоцилиарную функцию), снижает степень присутствия аллергенов, уменьшает неблагоприятное воздействие кислого содержимого, забрасываемого из ЖКТ при гастроэзофагеальном рефлюксе. Действуя таким образом, ИЭТ снижает частоту заболеваний ОРВИ в период эпидемии гриппа, а также уменьшает материальные затраты пациентов на лечение [6].

Элиминационная терапия солевыми растворами разжижает слизь, способствуя ее легкому удалению, уменьшает заложенность носа и воспаление слизистой, устраняет зуд, чихание, боль в полости носа, а также увлажняет СО полости носа, нормализуя мукоцилиарный клиренс. Использование ИЭТ способствует оптимальному проникновению топических лекарственных препаратов при лечении патологии СО полости носа и околоносовых пазух. В настоящее время для проведения ирригационно-элиминационной терапии широко используются препараты, содержащие морскую воду.

О лечебных свойствах морской воды писали еще древние целители. Известно, что морские купания своим пациентам назначали врачи Древнего Египта. Медики античного мира давали пить морскую воду при ряде заболеваний желудка, мочевого пузыря, при запорах, малокровии. Гален настойчиво рекомендовал легочным больным дышать морским воздухом. Сведения о медицинском использовании морской воды и пены приводит Авиценна. Он советовал промывать раны и даже язвы теплой морской водой [7].

К средствам, содержащим морскую воду, относится линейка препаратов **Аквалор**<sup>®</sup>. Аквалор<sup>®</sup> содержит все





# аквалор®

Морская вода из залива  
Mont Saint-Michel  
у берегов Франции\*\*

**№1 НА РЫНКЕ ПРЕПАРАТОВ  
МОРСКОЙ ВОДЫ\***



**10 СПЕЦИАЛЬНЫХ ФОРМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ  
И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСА И ГОРЛА**

[www.aqualor.ru](http://www.aqualor.ru)

\*Лидер продаж в РФ в I полугодии 2014 г. (в Евро). Источник: IMS, I полугодие 2014 г.

\*\* Морская вода для производства Аквалора также добывается и в территориальных водах Швеции (Havets Hus, Lysekil)

№ РЗН 2014/1728 от 03.07.2014г.; № РЗН 2014/1748 от 17.07.2014г.; № РЗН 2014/1763 от 24.07.2014г.; № РЗН 2014/1729 от 03.07.2014г.; № РЗН 2014/1749 от 17.07.2014г.; № РЗН 2014/1727 от 03.07.2014г.; № РЗН 2014/1762 от 24.07.2014г.; № РЗН 2014/1766 от 29.07.2014г.; № РЗН 2014/1778 от 29.07.2014г.; № РЗН 2014/1725 от 03.07.2014г.; № РЗН 2014/1730 от 04.07.2014г.; № РЗН 2014/1726 от 09.07.2014г.; № РЗН 2014/1765 от 29.07.2014г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Дата выпуска рекламы — декабрь 2014 г.



активные вещества и микроэлементы, необходимые для поддержания нормального физиологического состояния слизистой носа и оказывает благоприятное воздействие на СО полости носа и носоглотки благодаря содержанию таких активных природных микроэлементов, как магний, цинк, селен, медь, железо, йод, кальций, натрий и др. В течение всего периода использования содержимое баллона Аквалор® остается стерильным, поскольку он снабжен специальным односторонним клапаном.

Аквалор® имеет несколько форм выпуска, которые отличаются концентрацией солей в растворе (изотонические и гипертонические формы), объемом баллончика, видом распыления, что дает возможность индивидуального подбора формы препарата для каждого пациента в зависимости от возраста и показаний (рис. 1).

Аквалор® производится по стандартам GMP и ISO, что подразумевает контроль качества препарата на всех стадиях его производства – забор морской воды, ультрафильтрация, стерилизация, снижение концентрации NaCl до необходимого уровня, помещение под давлением в асептический алюминиевый пакет. Препарат разрешен к применению во многих странах Евросоюза. Натуральная морская вода, содержащаяся в препарате, забирается в экологически чистых районах недалеко от побережья Франции и Швеции.

**Аквалор® не содержит химических добавок и консервантов, все формы спреев соответствуют единому Евростандарту, т. к. имеют:**

- непрерывное распыление для качественного промывания;
- анатомические насадки, направляющие жидкость из баллона точно по естественным контурам носовых ходов.

Аквалор® не вызывает привыкания и аллергических реакций. Длительность и кратность применения препарата не ограничены. Разрешен к применению у беременных женщин и детей с рождения.

Баллоны спреев Аквалор® можно применять под любым углом и использовать в любом положении – сидя или лежа – препарат не проливается и не меняет характера распыления. Для использования во время путешествия или поездки, а также в общественных местах существуют специальные формы Аквалор® мини.

УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ		ОРОШЕНИЕ			ПРОМЫВАНИЕ	
аквалор мини с алоэ и ромашкой	аквалор мини	аквалор беби	аквалор софт	аквалор норм	аквалор форте	
спрей	спрей	капли	спрей	спрей	спрей	спрей
душ	душ	капли	мягкий душ	душ	прямая струя	усиленная прямая струя
с 6 месяцев	с 6 месяцев	с первых дней жизни	с 6 месяцев	с 6 месяцев	с 6 месяцев	с 6 лет
50 мл	50 мл	15 мл	100 мл	125 мл	125 мл	200 мл
часто болеющим	в общественных местах	детям	при аллергии и сухости	универсальный	при выраженной заложенности	

Рис. 1. Формы препарата Аквалор®

Проведенные исследования показывают клиническую эффективность препарата как у взрослых [7–10], так и в детском возрасте [11] при комплексном лечении острого риносинусита.

Нами проведено исследование по воздействию препарата Аквалор® на состояние СО полости носа у здоровых добровольцев обоего пола в период эпидемии ОРВИ в г. Москва (осень–весна 2013–2014 гг.). Всего в исследовании приняли участие 30 человек в возрасте от 20 до 45 лет, средний возраст 31 год. Для настоящего исследования использовалась форма Аквалор® норм, насадка которой дает прямую струю средней интенсивности. Критериями включения были – отсутствие хронической соматической патологии, по поводу которой пациенты могли принимать препараты, вызывающие субатрофию СО полости носа. Критерии исключения – наличие иммунодефицита, онкологических заболеваний, склонность к возникновению носовых кровотечений. Распределение больных по полу и возрасту, а также по выраженности клинических проявлений в обеих группах было сравнимо. Все исследуемые пользовались спреем Аквалор® норм без ограничения по частоте воздействия препарата (по мере необходимости). В среднем частота использования составила 2 р./сут.

В начале отопительного сезона и по его окончании (октябрь 2013 и апрель 2014 г.) были выполнены ЛОР-осмотр, анализ мукоцилиарного транспорта (по сахарinovому тесту), а также анализ жалоб и количества дней нетрудоспособности по ОРВИ. Эти данные были сопоставлены с аналогичными показателями 30 человек, не получавших интраназальную ирригационную терапию в те же временные рамки.

При использовании препарата для профилактики ОРВИ и нормализации СО полости носа нами выявлены следующие закономерности. В группе добровольцев, пользующихся препаратом Аквалор® норм, не отмечалось сухости в полости носа, не было жалоб на образование корок в полости носа, за это время ОРВИ развилась у 20% исследуемых, в то время как в контрольной группе заболели 65% участников. К концу отопительного сезона исследуемые в контрольной группе жаловались на ощущения жжения и сухости в носу (70%), першение в горле (35%). Среднее количество дней нетрудоспособности в основной группе составило 10,1±0,5 дня, а в контрольной – 16,3±0,5 дня. Обследованные контрольной группы сообщали, что к концу сезона ОРВИ и отопительного сезона их беспокоили сухость СО полости носа (70%), трудноотделяемые корки в полости носа (35%), носовые кровотечения после удаления корок (15%), в то время как в основной группе таких жалоб ни в одном случае выявлено не было.

Анализ данных мукоцилиарного транспорта показал, что к весне 2014 г. у испытуемых основной группы мукоцилиарный транспорт оставался стабильным, тогда как в контрольной он снижался по сравнению с началом сезона ОРВИ и отопительного сезона и составил 16,3 мин по сравнению с 17,7 мин в начале сезона (рис. 2).

Аллергических реакций и неприятных ощущений в носу при проведении профилактического использова-

ния Аквалор<sup>®</sup> норм не наблюдалось. Использование препарата для профилактики субатрофических процессов и развития ОРВИ показало, что с его помощью можно промыть все отделы полости носа и носоглотки, активно очистить от бактерий, вирусов, аллергенов, корок, слизи, загрязнений, увлажнить их, что уменьшает вязкость слизистого отделяемого из полости носа, а также облегчает туалет полости носа.

Аквалор<sup>®</sup> норм поддерживает нормальное физиологическое состояние СО полости носа: ионы йода и морская соль обладают антисептическими свойствами; ионы цинка и селена способствуют выработке лизоцима, интерферона и иммуноглобулинов, т. е. повышают локальный иммунитет и усиливают резистентность СО к внедрению болезнетворных бактерий и вирусов; ионы магния и кальция необходимы для нормального движения ресничек мерцательного эпителия, что стимулирует их защитную функцию, способствует поддержанию нормального физиологического состояния СО полости носа и носоглотки [12, 13].

Облегчая носовое дыхание, Аквалор<sup>®</sup> норм способствует более быстрому восстановлению субъективного самочувствия больных.

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать Аквалор<sup>®</sup> норм, а также другие формы препарата к широкому применению в профилактике ОРВИ и субатрофических процессов на СО полости носа у жителей мегаполиса (рис. 3).

Широкая линейка препаратов Аквалор<sup>®</sup> предоставляет беспрецедентные преимущества выбора для всей семьи. Это и различные объемы баллонов Аквалор<sup>®</sup> (125 и 50 мл) с вариантами распыления: мягкий душ (Аквалор беби), душ (Аквалор софт, Аквалор форте, Аквалор горло), струя (Аквалор норм и Аквалор экстра форте) и специальные формы с усиленным действием, содержащие, кроме морской воды, экстракты лекарственных растений: алоэ вера и ромашки римской (Аквалор экстра форте и Аквалор горло). Все это дает возможность подобрать нужную форму Аквалор<sup>®</sup> в каждой конкретной ситуации.

Многочисленные клинические исследования доказали, что применение препарата Аквалор<sup>®</sup> способствует быстрому устранению насморка. Ежедневное орошение

полости носа морской водой является эффективным и безопасным методом профилактики ОРВИ и гриппа для всей семьи!

### Выводы

1. Аквалор<sup>®</sup> снижает выраженность ощущений дискомфорта и других субъективных симптомов при ОРВИ и в период отопительного сезона, способствуя улучшению качества жизни пациентов.

2. В результате исследования при применении препарата выявлены отсутствие осложнений в виде субатрофии СО полости носа и снижение частоты заболеваемости ОРВИ в течение эпидсезона.

3. Полученные результаты позволяют широко рекомендовать препарат Аквалор<sup>®</sup> для использования в осенне-весенний период с целью ежедневной гигиены полости носа, уменьшения риска заболеваемости ОРВИ и активного увлажнения СО полости носа.

### Литература

1. Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Печеникова Е.В., Пономарева О.В. Окружающая среда // Оценка риска для здоровья (мировой опыт). М., 1996. 159 с.
2. Безуглая Э.Ю., Расторгуева Г.П., Смирнова И.В. Чем дышит промышленный город. М.: Гидрометеиздат, 1991. 253 с.
3. Бояпаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. М.: Эдиториал УРСС, 1999. 256 с.
4. Беличенко Т.И. Загрязнение атмосферного воздуха и болезни органов дыхания у населения // Пульмонология. 2003. №1. С. 921.
5. Глушкова А.В. Влияние эколого-гигиенических и медико-социальных факторов окружающей среды на неспецифическую заболеваемость органов дыхания у детей в условиях мегаполиса: Дисс... к.м.н. СПб, 2006. 186 с.
6. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation // Laryngoscope. 2000. Vol. 110. P. 1189–1193.
7. Тарасова Г.Д., Бойкова Н.Э., Бурмистрова Т.В. Возможности совершенствования ведения пациентов, перенесших хирургические вмешательства в полости носа и околоносовых пазух // Вестник оториноларингологии. 2008. № 2.
8. Johansen V. et al. How does postoperative endonasal mucosa care affect the nasal bacterial flora? // LRO. 2007. Vol. 75. P.580–583.
9. Bachmann G., Hommel G., Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic saline solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2000. Vol. 257. P.537–541.
10. Fokkens W., Lund V. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps // Rhinol. 2005. P.36–39, 63–68.
11. Коноплев О.И., Науменко Н.Н. Совершенствование ведения пациентов детского возраста с диагнозом «Острый риносинусит» // Рос.оториноларингология. 2008. № 2. С. 18–21.
12. Wabnitz D., Wormald P.L. A blinded, randomized, controlled study on the effect of buffered 0,9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency // Laryngoscope. 2005. Vol. 115 (5). P.803–805.
13. Bounmany K., Mai Hoang Nguyen, Matthew W.R. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency // Otolaryngol. – Head and Neck Surg. 2004. Vol. 14, №5. P. 679–682.

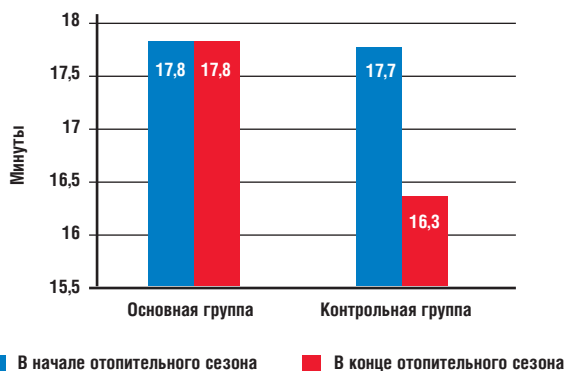


Рис. 2. Состояние мукоцилиарного транспорта при применении препарата Аквалор<sup>®</sup> норм в основной и контрольной группах (сахариновый тест, мин)



Усиливает лечебное действие местных ЛС, сокращает их потребление, уменьшает побочные эффекты!

Рис. 3. Фармакологическое действие препарата Аквалор<sup>®</sup>



# Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы

Профессор Ю.С. Винник, М.Ю. Юрьева, к.м.н. О.В. Теплякова,  
профессор А.Б. Салмина, Н.Г. Третьякова

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Локальная холодовая травма является актуальной проблемой здравоохранения России, на значительной части территории которой большую часть времени года отмечаются низкие температуры [1–3]. Несмотря на то, что отморожения конечностей носят выраженный сезонный характер [4–6], они до сих пор являются одним из наиболее распространенных видов термической травмы как в мирное, так и в военное время [7–15], составляя 3–15% от всей патологии хирургического профиля [16, 17]. Холодовое воздействие поражает преимущественно открытые или периферические участки тела: лицо, кисти, стопы [18].

В 75–80% случаев пострадавшими от местной холодовой травмы в мирное время являются мужчины трудоспособного возраста, что обуславливает социальную значимость проблемы [2, 15, 19]. Вместе с тем характерной особенностью эпидемиологии отморожений является то, что большинство пострадавших не имеют определенного места жительства [8, 20]. У них регистрируются исходные нарушения белково-энергетического гомеостаза в результате алиментарного истощения [21]. В основном (90% случаев) местное холодовое повреждение происходит в состоянии алкогольного опьянения [8, 19–21, 23]. Действие алкоголя приводит к утрате самоконтроля, угнетает центр терморегуляции, способствует развитию гиперкоагуляции и гипогликемии [24].

Чрезвычайно высокой остается продолжительность стационарного лечения при локальной холодовой травме III–IV степени, которая при применении традиционных методов терапии варьирует от 30 до 80 дней [8, 16, 25]. Отморожения приводят к длительной потере трудоспособности и часто являются причиной пожизненной инвалидности, требуют значительных усилий при реабилитации [24–26]. В 30–60% случаев причинами инвалидизации является проведение пациентам с отморожением конечностей ампутаций и экзартикуляций сегментов конечностей [7, 27].

Материальные затраты на лечение таких больных в 3 раза превышают стоимость лечения общехирургических пациентов и составляют от 30 000 до 50 000 руб. на один случай, а с учетом необходимости протезирования конечности – до 100 000–150 000 руб. [8, 25].

Все перечисленное выше подчеркивает актуальность проблемы отморожений. Неудовлетворительные результаты лечения локальной холодовой травмы во многом определяются недостаточной изученностью молекулярных механизмов патогенеза и, как следствие, дефицитом объективных критериев прогнозирования течения патологического процесса.

В настоящее время существуют несколько теорий патогенеза отморожения, ни одна из которых в полной мере не отображает изменений, происходящих в тканях в результате криовоздействия [7, 24, 28].

1. Теория непосредственного действия низких температур на ткани (1957 г.) в качестве основного патогенетического фактора локальной холодовой травмы рассматривает непосредственное воздействие низкой температуры (сосудистым изменениям придается второстепенное значение). Однако результаты ряда исследований показывают, что данная теория применима только к тем клиническим случаям, где имеет место оледенение тканей [19, 24, 28].

2. В соответствии с теорией местного нарушения кровообращения в тканях (1964 г.) ключевая роль в патогенезе отморожения и некрозов ткани принадлежит рефлекторным сосудистым реакциям в зоне поражения [19, 24, 28].

3. Нервно-рефлекторная теория изменений после воздействия холода. В качестве основного механизма патогенеза рассматривается возбуждение симпатической нервной системы в ответ на холодовое воздействие с повышением уровня катехоламинов. Это ведет не только к сосудистому спазму, но и к нарушению циркуляции крови в органе. Вагосимпатический дисбаланс с раздражением симпатического нерва может привести к акроцианозу, ангиоспастической дистонии вплоть до гангрены конечности [7, 19, 24, 28]. Однако, по мнению В.А. Сизоненко (2010), динамика продукции катехоламинов и чувствительности к ним сосудов конечности после локальной холодовой травмы может носить разнонаправленный характер [24].

4. Нейрогуморальная теория (1988 г.) в настоящее время дает наиболее полное представление о патогенетических процессах, происходящих при местном холодовом воздействии. Согласно этой теории, возникновение изменений в тканях при отморожении является результатом действия совокупности таких факторов, как боль, токсемия, претромботическое состояние, нарушение интракапиллярного кровообращения, инфекции и др. Особую роль в патогенезе играют нарушения микроциркуляции. Из-за гипоксии и непосредственного действия на клетки холода происходит накопление в тканях вазоактивных химических веществ (гистамин, серотонин, кинины и др.) и метаболитов, обуславливающих развитие патологии сосудов при отморожении [7, 19, 24, 28].

В последние годы как в России, так и за рубежом большое значение придается изучению эндотелия сосу-

дов и его функционирования при разных заболеваниях. По современным представлениям, эндотелий рассматривается не только как гематотканевой барьер, но и как нейроэндокринный орган [29, 30], который выполняет ряд функций: регуляцию тромбогенности и резистентности, тонуса и роста сосудов, а также адгезии лейкоцитов. Регуляция данных процессов происходит посредством медиаторов (маркеров). Под дисфункцией эндотелия принято понимать нарушение равновесия вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов, вырабатываемых клетками эндотелия либо реализующих свое действие на их поверхности. **К маркерам дисфункции эндотелия относят следующие факторы:**

1) накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции;

2) факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия;

3) соединения, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии либо являющиеся рецепторами эндотелия [31, 32].

Роль эндотелиальной дисфункции широко изучают при сердечно-сосудистой патологии, сахарном диабете, гломерулонефрите и др. [29, 33–37]. В то же время исследования по изучению функции эндотелия при локальной холодовой травме немногочисленны.

Известно, что в механизмах развития патологии при отморожениях важное место занимают процессы альтерации эндотелия [38], т. к. эндотелиальные клетки сосудов ввиду высокой дифференцировки очень чувствительны к действию низких температур [30, 39]. Следствием этого могут являться серьезные сдвиги свертывающей системы крови, фибринолиза и нарушения тканевого обмена [35, 39–41].

Значимый вклад в изучение эндотелиальной дисфункции при отморожениях внес исследовательский коллектив специалистов Читинской государственной медицинской академии, которыми была изучена роль таких маркеров дисфункции эндотелия, как коллагенсвязывающая активность фактора фон Виллебранда (vWF), нитриты, эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), число десквамированных эндотелиоцитов в разные периоды местной холодовой травмы.

Показано, что максимальное увеличение десквамированных эндотелиоцитов отмечено в раннем реактивном периоде. Это, по мнению авторов, является следствием холодового повреждения клеток и неизбежно должно привести к значительному повышению уровня провоспалительных цитокинов. Количество клеток эндотелия возрастает при увеличении массива пораженных тканей. В позднем реактивном периоде содержание десквамированных эндотелиоцитов снижается в 4 раза по сравнению с ранним реактивным периодом. В дореактивном периоде происходят повреждение эндотелия и выключение его секреторной функции. По мнению К.Г. Шаповалова (2008), пусковым механизмом формирования нарушений систем микроциркуляторного гемо-

стаза, развития воспалительной реакции при местной холодовой травме, по всей видимости, является повреждение клеток эндотелия сосудов [30, 40].

При изучении коллагенсвязывающей активности vWF у больных с отморожением конечностей установлено, что в раннем реактивном периоде этот показатель также возрастал более чем в 2 раза по сравнению с нормой; в позднем реактивном периоде по сравнению с предыдущим не отличался статистической значимостью, превышая норму в 2,6 раза. Реализация процессов адгезии и агрегации кровяных пластинок сопровождалась максимальным повышением данного показателя. В периоде гранулирования и эпителизации коллагенсвязывающая активность фактора vWF снижалась, все же превышая контрольный уровень в 1,7 раза. Увеличение массива пораженных холодом тканей сопровождалось повышением уровня исследуемого маркера [42].

Анализ синтеза VEGF показал, что у больных в раннем реактивном периоде содержание его в крови не превышало контрольные значения. Авторы предполагают, что в течение 2-х сут с момента восстановления температуры индукция ангиогенеза не проявляется. Дисфункция эндотелия после холодового воздействия может сопровождаться снижением синтеза и выделения исследуемого маркера. В позднем реактивном периоде местной холодовой травмы отмечено повышение VEGF. Возрастание его концентрации в общем кровотоке свидетельствует о пролиферации и дифференцировке эндотелиоцитов [39, 43]. Таким образом, у больных с глубокими отморожениями отмечалась высокая активность пролиферации эндотелиоцитов, процессы гранулирования и рубцевания сопровождалась ангиогенезом [44, 45].

В дореактивном периоде на фоне замедления тока крови и отсутствия поступления продуктов воспаления в общий кровоток уровень нитритов сопоставим с показателями контрольной группы. Очевидно, это исходный уровень нитритов, имевший место до холодовой травмы. В раннем реактивном периоде их концентрация снижается в 1,5 раза. По мнению авторов, это может быть следствием сосудистого спазма и нарушения способности поврежденных эндотелиоцитов генерировать оксид азота (NO). В позднем реактивном периоде содержание нитритов снижается относительно как предыдущего периода, так и контроля. Затем отмечается дальнейшее низкое содержание NO. Снижение уровня продукции NO в крови приводит к компенсаторной вазоконстрикции [46]. Известно, что сосудистый спазм при отморожениях продолжителен, сохраняется до 2–3 нед. и в дальнейшем приводит к нарушению пролиферативных процессов в сосудистой стенке, которые являются пусковым механизмом развития облитерирующего эндартериита. Таким образом, концентрация нитритов максимально снижена в позднем реактивном периоде [47–49].

У пациентов с отморожениями конечностей повышается содержание эндотелина-1, причем степень увеличения прямо пропорциональна объему пораженных холодом тканей, общей площади поврежденного и активированного эндотелия сосудов. Максимальные значения зафиксированы в позднем реактивном периоде.

Между концентрацией эндотелина-1 в крови пострадавших с холодовой травмой и амплитудой осцилляций эндотелиального геноза существует обратная корреляционная связь [48].

Отмечено также возрастание продукции tPA и PAI-1. Концентрация t-PA в плазме достигает наибольших значений в раннем реактивном, а PAI-1 – в позднем реактивном периоде. В венозной крови, оттекающей от поврежденной холодом конечности, концентрация t-PA в 1,5 раза выше, чем в оттекающей от здоровой, PAI-1 – в 1,2 раза выше [41, 50]. Динамика вышеперечисленных маркеров эндотелиальной дисфункции в значительной степени зависит от периода холодовой травмы, степени ее тяжести.

Таким образом, с учетом современных представлений об эндотелии как нейроэндокринном органе, контролирующем свойства тромбогенности, тонуса, резистентности сосудов посредством синтеза и/или накопления медиаторов, вышеописанные результаты обнаружения маркеров эндотелиальной дисфункции при локальной холодовой травме позволяют рассматривать ее в качестве одного из ключевых и наиболее ранних звеньев патогенеза.

Перспективы улучшения клинических результатов лечения локальной холодовой травмы могут быть связаны с дальнейшим изучением механизмов нарушения структуры и функции эндотелия, определением эффективных прогностических маркеров и значимых мишеней патогенетически обоснованной лекарственной терапии.

### Литература

1. Коптяева Р.Г. Динамика провоспалительных цитокинов при экспериментальной острой холодовой травме // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 4. С. 90.
2. Лобан Е.К., Лобан Д.Е. Хирургическая тактика лечения отморожений // Новости хирургии. 2010. Т. 18. № 1. С. 141–144.
3. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы) / Ю.С. Винник [и др.] // Московский хирургический журнал. 2011. Т. 17. № 4. С. 42–48.
4. National athletic trainers' association position statement: environmental cold injuries / T. A. Capraert [at al.] // Journal of Athletic Training. 2008. Vol. 43. № 6. P. 640–658.
5. Lohana P., Hart A. Therapeutic hypothermia and frostbite injury: a preventable source // Scottish Medical Journal. 2011. Vol. 56. P. 120.
6. Temperature limit values for touching cold surfaces with the fingertip / Q. Geng [at al.] // Annals of occupational hygiene. 2006. Vol. 50. № 8. P. 851.
7. Диагностика и лечение холодовых поражений у личного состава в вооруженных конфликтах / А.М. Шелепов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007. Т. 19. № 3. С. 100–103.
8. Кожно-пластические операции у больных с отморожениями конечностей / В.К. Гостищев [и др.] // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 25. С. 1639–1641.
9. Афанасьева Р.Ф., Бурмистрова О.В., Бобров А.Ф. Холод, критерии оценки и прогнозирования риска охлаждения человека // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 3. С. 13–18.
10. Patel N.N., Patel D.N. Frostbite // Am J Med. 2008. Vol. 121. № 9. P. 715–716.
11. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite / J. Biem [et al.] // CMAJ. 2003. Vol. 168. № 3. P. 305–311.
12. Molski M. Reconstruction of plantar regions with free radial forearm flaps after frostbite of both feet – case report and literature review // Chir Narzadow Rushu Ortop Pol. 2002. Vol. 67. № 3. P. 317–321.
13. Bilgi S., zkan H., zen S. Treating frostbite // Canadian Family Physician. 2008. Vol. 54. P. 361–363.
14. Imray C., Grieve A., Dhillon S. Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries // Postgraduate medical journal. 2009. Vol. 85. P. 481–488.
15. Johnson A.R., Jensen H.L., Peltier G. Efficacy of intravenous tissue plasminogen activator in frostbite patients and presentation of a treatment protocol for frostbite patients // Foot & Ankle Specialist. 2011. Vol. 4. № 6. P. 344–348.
16. Современные аспекты лечения отморожений / И.Э. Горелик [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2008. Т. 23. № 3. С. 34–37.
17. Frostbite and other problems of skin expose to cold / J. Hassi [et al.] // Duodecim. 2005. Vol. 121. № 4. P. 454–461.

18. Николаев В.М., Алексеев С.Н., Алексеев Р.З. Перекисное окисление липидов у больных с холодовой травмой разной степени тяжести // Наука и образование. 2006. № 2. С. 140–144.
19. Котельников В.П. Отморожения. М.: Медицина, 1988. 256 с.
20. Влияние лекарственных растительных сборов на биохимические показатели крови крыс при острой холодовой травме / А.А. Алиева [и др.] // Экология человека. 2006. № 8. С. 39–43.
21. Коннов В.А., Шаповалов К.Г. Нутритивный статус у больных с отморожением конечностей III-IV степени // Забайкальский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 8–11.
22. Течение отморожения на фоне алкогольной интоксикации / В.Н. Морозов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. XVI. № 3. С. 211–213.
23. Cold exposure injuries to the extremities / A. Golant [at al.] // J Am Acad Orthop Surg. 2008. Vol. 6. № 12. P. 704–715.
24. Сизоненко В.А. Холодовая травма. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 324 с.
25. Комплексный метод лечения отморожений / В.Ф. Цхай [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2013. № 2. С. 60–64.
26. Jurkovich G. J. Environmental cold-induced injury // Surg. Clin. North Am. 2007. Vol. 87. № 1. P. 247–267.
27. Медико-биологическое обоснование возможности электрофизиологического метода экспресс-диагностики глубоких отморожений / О.В. Чичков [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2009. № 4. С. 15–19.
28. Емельянов А.Ю., Липатов К.В., Фархат Ф.А. Отморожения: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Хирургия. 2002. № 12. С. 59–63.
29. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 3. С. 22–30.
30. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме / К.Г. Шаповалов [и др.] // Медицинская иммунология. 2008. № 1. С. 89.
31. Eademann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // J Am Soc Nephrol. 2004. Vol. 15. №8. P. 1983–1992.
32. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2012. № 4. С. 151–157.
33. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертензией / С.В. Лямина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6. № 3 (23). С. 59–65.
34. Межклеточные молекулы адгезии ICAM-1 (CD54) и ICAM-3 (CD50) у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией / Т.В. Кочемасова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 1. № 3. С. 22–26.
35. Ингибиторы АПФ – рациональная фармакотерапия эндотелиальной дисфункции / М.М. Петрова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. № 2. С. 89–92.
36. Endothelial dysfunction in diabetes / A. Avogaro [at al.] // Diabetes care. 2011. Vol. 34. P. 285–290.
37. Воронков А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2011. 47 с.
38. Повреждение клеток эндотелия и динамика цитокинов у больных в разные периоды местной холодовой травмы / К.Г. Шаповалов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 6. С. 126–128.
39. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. СПб., 2003. 184 с.
40. Повреждение клеток эндотелия и динамика цитокинов у больных в разные периоды местной холодовой травмы / К.Г. Шаповалов [и др.] // Травматология и ортопедия России. 2008. № 1. С. 35–37.
41. Особенности экспрессии тканевого фактора моноцитами периферической крови при холодом повреждении / К.Г. Шаповалов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 3. С. 42–44.
42. Томина Е.А. Роль эндотелиальной дисфункции, цитокинов и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в патогенезе местной холодовой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2008. 21 с.
43. Effect of VEGF receptor antagonist (VGA1155) on brain edema in the rat cold injury model / J. Koyama [at al.] // Kobe J Med Sci. 2007. Vol. 53. № 5. P. 199–207.
44. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Витковский Ю.А. Содержание ростовых факторов ангиогенеза у больных с холодовой травмой // Медицинская иммунология. 2008. № 2. С. 483–485.
45. Шаповалов К.Г. Содержание факторов роста в крови больных с отморожениями в зависимости от объема пораженных холодом тканей Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7. № 3. С. 72.
46. Sonic hedgehog carried by microparticles corrects endothelial injury through nitric oxide release A. Agouni [et al.] // FASEB Journal. 2007. Vol. 21. P. 2735–2741.
47. Томина Е.А., Шаповалов К.Г., Витковский Ю.А. Содержание нитритов в сыворотке крови у больных с местной холодовой травмой // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008. № 3. С. 160–161.
48. Шаповалов К.Г. [и др.] Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей // Травматология и ортопедия России. 2008. № 2. С. 53–56.
49. Tercan M., Bekerecioglu M. Decreased serum nitric oxide level in experimental frostbite injury: a preliminary study // Ann. Plast. Surg. 2002. Vol. 48. N 1. P. 107–108.
50. Шаповалов К.Г., Витковский Ю.А. Уровень тканевого активатора плазминогена и его ингибитора у больных с местной холодовой травмой в плазме поврежденного и неповрежденного сосудистого русла: Мат-лы Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению». М., 2008. С. 146–147.



# Иммунопрофилактика гриппа в свете нового российского национального календаря профилактических прививок

Профессор **А.Б. Малахов**, к.м.н. **И.А. Дронов**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Грипп – острая вирусная инфекция, характеризующаяся явлениями выраженной интоксикации и поражением респираторного тракта. Грипп является высококонтагиозным антропонозом с воздушно-капельным путем передачи. Возбудители гриппа – РНК-содержащие вирусы из семейства ортомиксовирусов. В настоящее время известны 3 типа вируса гриппа: А, В и С. Вирусы содержат различные антигены: внутренний S-антиген включает РНК и вирусный белок, поверхностный V-антиген – гемагглютинин (H) и нейраминидазу (N). Для вируса гриппа типа А, в отличие от типов В и С, характерно быстрое изменение поверхностного антигена с образованием новых подтипов и штаммов вируса, которые вызывают массовые и тяжелые эпидемии заболевания. С вирусом гриппа типа В, как правило, связаны лишь редкие локальные эпидемии, а типа С – только спорадические случаи заболевания. После перенесенного гриппа формируется стойкий иммунитет, однако он носит типовой и штаммоспецифический характер, что обуславливает повторные случаи заболевания [1, 2].

Грипп занимает особое место среди ОРВИ в связи с его широким повсеместным распространением, более тяжелым течением и более высоким риском неблагоприятного исхода. Наиболее восприимчивы к гриппу дети раннего возраста (со 2-го полугодия жизни), еще не имеющие собственных антител к вирусу, а также лица после 65 лет, у которых утрачиваются накопленные за жизнь антитела к разным антигенным вариантам вируса. Повышенный уровень заболеваемости гриппом наблюдается у лиц, в силу профессиональной деятельности имеющих широкий круг контактов – медицинские работники, педагоги, работники общественного транспорта и коммунальных служб [3].

В большинстве случаев грипп имеет благоприятный исход, и заболевание разрешается в пределах 2-х нед. В то же время, с гриппом связан целый ряд серьезных проблем, представляющих угрозу для жизни пациента:

- ухудшение течения хронических заболеваний (сердечно-сосудистых, бронхолегочных и др.);
- развитие первичной вирусной или вторичной бактериальной пневмонии;

– развитие серьезных осложнений – энцефалопатия, поперечный миелит, синдром Рейе, миозит, миокардит, перикардит и др. [1–4].

**ВОЗ выделяет следующие основные положения относительно гриппа:**

- Грипп – это острая вирусная инфекция, легко передающаяся от человека к человеку.
- Грипп циркулирует во всем мире, и им может заболеть любой человек из любой возрастной группы.
- Грипп вызывает ежегодные сезонные эпидемии, пик которых в районах с умеренным климатом приходится на зиму.
- Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, т. к. вызывает тяжелые заболевания и приводит к смертельным исходам в группах населения повышенного риска.
- Эпидемия может оказывать негативное воздействие на экономику в связи со снижением производительности трудовых ресурсов и создавать чрезмерную нагрузку для служб здравоохранения.
- Для лечения имеются противовирусные препараты, однако у вирусов гриппа может развиваться устойчивость к лекарствам.
- Вакцинация – это самый эффективный путь профилактики инфекции [5].

Вакцинация – это наиболее экономичная медицинская технология, направленная на специфическую профилактику возникновения и распространения инфекционного заболевания. Считается, что по силе влияния на снижение смертности населения массовая вакцинация оказала воздействие, сопоставимое только с чистой питьевой водой [4]. Внедрение массовой иммунизации позволило в 1970-е гг. полностью ликвидировать натуральную оспу в мире, что дало возможность отметить прививку. Также к достижениям вакцинопрофилактики относятся ликвидация полиомиелита и врожденной краснухи в подавляющем большинстве стран мира, значительное снижение заболеваемости корью, дифтерией, коклюшем, столбняком, эпидемическим паротитом, существенное снижение смертности от туберкулеза в детском возрасте. Наибольшая медицинская и эко-

номическая эффективность достигается при проведении массовой вакцинации [3, 4].

Национальный календарь профилактических прививок – основной нормативный документ, согласно которому реализуется государственная программа иммунопрофилактики – определяются сроки вакцинации и ревакцинации и прочие регламентирующие положения. Изменяющаяся эпидемическая обстановка в различных регионах мира, развитие системы здравоохранения, разработка новых иммунобиологических препаратов диктуют необходимость регулярного обновления национальных календарей профилактических прививок и внедрения программ иммунизации в различных странах. В 2014 г. в Российской Федерации был утвержден новый Национальный календарь профилактических прививок [6], предыдущий действовал с 2011 г. [7]. Согласно действующему российскому **Национальному календарю профилактических прививок вакцинации против гриппа подлежат [6]:**

- дети с 6 мес.;
- учащиеся 1–11 классов;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях;
- студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.);
- беременные женщины;
- лица старше 60 лет;
- лица, подлежащие призыву на военную службу;
- лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

По сравнению с предыдущей редакцией Национального календаря прививок вакцинация против гриппа претерпела изменения: расширен список групп лиц взрослого возраста (в частности, включены беременные женщины, что является важным мероприятием по защите от гриппа детей первых месяцев жизни).

Большое практическое значение имеют вопросы вакцинопрофилактики у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания. Эта категория пациентов имеет повышенный уровень заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями, у них чаще отмечается тяжелое течение и развитие осложнений при интеркуррентных респираторных инфекциях, чаще наблюдаются неблагоприятные исходы заболеваний [8]. Нередко интеркуррентные острые респираторные инфекции у этих пациентов провоцируют обострение хронического заболевания [9]. Однако в течение длительного времени в нашей стране проведение профилактических прививок у данной группы пациентов было ограничено. Современная концепция иммунопрофилактики у детей с хроническими заболеваниями респираторной системы предполагает проведение прививок против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции типа В [3].

Вакцинопрофилактика гриппа является самым эффективным методом снижения уровня заболеваемости, осложненного течения и смертности как лиц из групп риска, так и среди населения в целом. Многолетние исследования, проводимые в Японии, показали: избыточная смертность (разница между смертностью в период подъема заболеваемости ОРВИ и среднегодовой) от пневмонии и гриппа у детей существенно повысилась после уменьшения охвата вакцинацией против гриппа [10]. Российские эпидемиологические исследования, проводившиеся в 2000–2013 гг., продемонстрировали, что увеличение числа привитых (как взрослых, так и детей) ведет к обратно пропорциональному снижению количества случаев заболевания гриппом [11]. Необходимо также отметить, что у вакцинированных против гриппа детей наблюдается достоверное снижение заболеваемости отитами от 5 до 31% в зависимости от их формы и течения [12, 13].

Проведенные клинические исследования показали, что эффективность вакцинации в отношении лабораторно-подтвержденного гриппа составляет от 45 до 95% (в среднем 70–80%). Столь широкий разброс результатов исследования объясняется тем, что антигенный состав вакцины не всегда совпадает с антигенными вариантами циркулирующих вирусов гриппа, а также использованием разных типов вакцин и неоднородностью контингента лиц, входивших в различные исследования [3, 4].

Для иммунопрофилактики гриппа в настоящее время используют различные виды вакцин (рис. 1). Существует 2 основных вида вакцин – живые, т. е. содержащие живые аттенуированные вирусы, и убитые (инактивированные), содержащие вирус целиком (цельновирионные) или его отдельные антигены (субъединичные и расщепленные или сплит-вакцины). Живые вакцины против гриппа вводятся интраназально, они существенно стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет. Однако данные вакцины противопоказаны лицам с иммунодефицитными состояниями и членам их семей, беременным женщинам, детям раннего возраста (до 2 лет). Цельновирионные вакцины обладают высокой эффективностью. Но в то же время, из-за содержания токсина вируса, они наиболее реактогенны среди убитых вакцин, в связи с чем противопоказаны для применения у детей. Наиболее безопасны для вакцинопрофилактики гриппа у детей, беременных женщин и лиц с хроническими заболеваниями субъединичные и расщепленные вакцины. Субъединичные вакцины содержат только наружные антигены вирусов гриппа – Н и N. Подавляющее большинство современных вакцин содержат антигены 3-х актуальных штаммов вируса. При этом состав вакцин ежегодно пересматривается. Расщепленные вакцины (сплит-вакцины) содержат не только указанные наружные антигены вируса, но и внутренние типоспецифические белки. Благодаря этому сплит-вакцины могут оказать некоторый эффект в случаях, когда заболевание вызвано невакцинным штаммом вируса и даже другими возбудителями респираторных вирусных инфекций [3, 10].

Особый вид вакцин против гриппа представляют вирусосомальные вакцины (иногда называемые в научной литературе вакцинами против гриппа 4-го поколения). Данные вакцины создаются на основе субъединичных или расщепленных, но дополнительно в их состав включается мембранный белок и липиды вируса гриппа. Входящие в состав вакцины отдельные компоненты вируса способны формировать виросомы – структуры, имитирующие вирион [11, 14, 15]. Установлено, что такие вакцины индуцируют формирование клеточного иммунитета, что ведет к увеличению эффективности и длительности действия прививки против гриппа [16]. Таким образом, вирусосомальные вакцины имеют определенные потенциальные преимущества по сравнению с другими убитыми вакцинами против гриппа.

В Российской Федерации разработана вирусосомальная вакцина **Ультрикс®**, которая содержит смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов 3-х актуальных штаммов вирусов гриппа. В одной дозе вакцины содержатся инактивированные расщепленные вирусы гриппа (культивированные на куриных эмбрионах), представленные штаммами А(Н1N1), А(Н3N2) и В. Содержание каждого штамма вируса составляет 15±2,2 мкг. Состав вакцины Ультрикс® ежегодно пересматривается в соответствии с рекомендациями ВОЗ для Северного полушария и решением по составу гриппозных вакцин на предстоящий эпидемический сезон Комиссии по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава России [11].

Начиная с 2007 г. был проведен ряд клинических исследований вакцины Ультрикс® у лиц взрослого возраста (в т. ч. из групп риска) и у детей старше 6 лет. Исследования проводились на базе ведущих российских учреждений: НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург), Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск). Общее число лиц, входивших в исследования, составило более 10 тыс. Полученные результаты этих исследований показали, что вакцина демонстрирует высокую иммуногенность и клиническую эффективность, обладает высоким профилем безопасности [11, 15, 17, 18]. Установлено, что вакцина

Ультрикс® по иммуногенности и безопасности не уступает сплит-вакцинам против гриппа ведущих зарубежных фармацевтических компаний [15, 17].

**Литература**

1. Учйкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 824 с.
2. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: Фолиант, 2003. 1040 с.
3. Малахов А.Б., Снегоцкая М.Н., Дронов И.А. Совершенствование программ вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний в России // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011. № 2. С. 7–14.
4. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. 1519 p.
5. Информационный бюллетень ВОЗ № 211 (март 2014 г.). URL: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/)
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 21 марта 2014 г. № 125н г. Москва.
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.01.2011 г. № 51н.
8. Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Ревякина В.А. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 91–93.
9. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте: практическое руководство для врачей / Под ред. Н.А. Гелпе, А.Б.Малахова. М., 2005. 84 с.
10. Sugaya N., Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41. P. 939–947.
11. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В. и др. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. № 4. С. 43–51.
12. Ozgur S.K., Beyazova U., Kemaloglu Y.K. et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2006. Vol. 25, № 5. P. 401–404.
13. Heikkinen T., Block S.L., Toback S.L. et al. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2013. Vol. 32, № 6. P. 669–674.
14. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014. М.: ПедиатрЪ, 2014. 199 с.
15. Костинов М.П., Тарасова А.А. Клиническая безопасность и иммунологическая эффективность отечественной вирусосомальной противогриппозной вакцины Ультрикс® // Врач. 2014. № 8. С. 58–61.
16. de Bruijn I.A., Nauta J., Gerez L., Palache A.M. Virosomal influenza vaccine: a safe and effective influenza vaccine with high efficacy in elderly and subjects with low pre-vaccination antibody titers // Virus Res. 2004. Vol. 103(1–2). P. 139–145.
17. Никоноров И.Ю., Максакова В.Л., Фельдблюм И.В. и др. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа // Врач. 2014. №3. С. 12–16.
18. Зверев В.В., Ерофеева М.К., Максакова В.Л. и др. Разработка и внедрение в практику здравоохранения РФ новой отечественной расщепленной вирусосомальной вакцины против гриппа // Лечащий врач. 2008. Т. 9. С. 68–70.

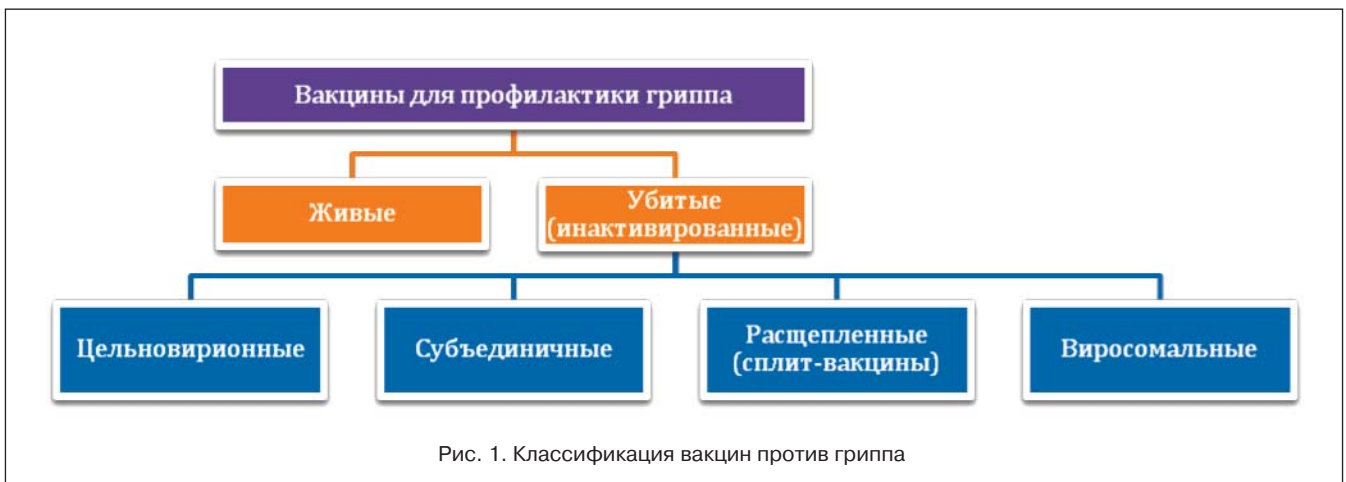


Рис. 1. Классификация вакцин против гриппа



# Синдром раздраженного кишечника: коротко о главном. История, патофизиология и лечение. Фокус на гиосцина бутилбромид

С.В. Черёмушкин, Ю.А. Кучерявый, Н.В. Черёмушкина

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**А**бдоминальная боль функциональной природы встречается в последние годы достаточно часто. Врач предполагает ее тогда, когда не удается обнаружить органических, метаболических или каких-либо других изменений, объясняющих появление и персистенцию боли. Рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт функционального типа является неотъемлемым симптомом, а в сочетании с нарушением кишечной функции – и главным диагностическим критерием синдрома раздраженного кишечника (СРК) – состояния, которым страдает, по самым скромным оценкам, около 15% населения земного шара [1]. Новейшие эпидемиологические исследования подтверждают наличие феномена «пирамиды» СРК, показывая, что лишь треть больных СРК активно ищут консультативной помощи у врача и только 1% из них приходит на прием к специалисту, в то время как остальные 70% пытаются справиться с персистирующей симптоматикой самостоятельно. У пациентов с СРК и хронической абдоминальной болью, по мнению принимающего их врача, не наблюдается каких-либо угрожающих жизни симптомов, а их обращения за медицинской помощью объясняются имеющимся у них более высоким уровнем тревожности и ассоциированным с этим значительным снижением качества жизни [2].

И хотя заболевание не влияет на показатель смертности [3], пациенты с СРК демонстрируют сопоставимый или даже более низкий уровень качества жизни при сравнении с хроническими органическими заболеваниями, такими как сахарный диабет и терминальная стадия хронической почечной недостаточности [4, 5].

Термин «синдром раздраженной толстой кишки» приписывается Уолтеру К. Альваресу, который в 1915 г. в своей оригинальной статье описал локальное повышение тонуса кишки и изменение характера перистальтики кишечника, приводящие к изменению транзита, в ответ на раздражающие стимулы [6]. Впоследствии общепринятым названием заболевания стало «синдром раздраженного кишечника» (СРК), что, безусловно, подчеркивает тот факт, что область заболевания выходит далеко за рамки ободочной кишки. Как видно, название закрепилось в литературе, потому что оно довольно неспецифично, т. е. не указывает, какая часть кишечника является раздраженной или что вызывает это раздражение, а формулировка «синдром» предполагает полисимптомность [7].

Мысль о единстве патогенеза определенного набора кишечных симптомов и необходимости выделения их в самостоятельный синдром впервые возникла у N.A. Chaud-

hary и S.P. Truelove в 1962 г. [8]. Затем, в 1978 г., A.P. Manning постарался выделить наиболее достоверные для клинической диагностики синдрома симптомы и их сочетания, получившие в дальнейшем название «критерии Маннинга», которые в течение 2-х десятилетий использовались для отбора пациентов с СРК в большом количестве эпидемиологических и клинических исследований, включая интервенционные [9]. И уже потом была череда пересмотров критериев синдрома, получивших название Римских, последний из которых состоялся в 2006 г. В 2016 г. ожидается публикация четвертой редакции Римских критериев.

Почему же, несмотря на почти вековую историю существования концепции СРК, у медицинского сообщества все еще возникают вопросы относительно его трактовки, диагностики и лечения?

Для специалиста, интересующегося функциональной патологией органов пищеварения, не секрет, что среди практикующих врачей, а порой и научных сотрудников, как это ни странно, до сих пор существует недостаточно четкое представление о СРК. Этот емкий и понятный даже для пациентов термин несет в себе нечто большее, чем «раздражение в кишечнике». К сожалению, даже врачами разных специальностей СРК понимается по-разному [10].

Главной причиной такого расхождения во мнениях, на наш взгляд, является отсутствие общепринятой практики использования международных диагностических рекомендаций, составленных международными экспертными группами на основании данных эпидемиологических и клинических исследований.

Причин игнорирования диагностических критериев СРК немало, среди главных из них, вероятно, следует отметить следующие [10]:

- несовершенство любых критериев (отсутствие 100% чувствительности и специфичности);
- модификация критериев во времени, адаптация к которой в системе вузовского и послевузовского образования запаздывает;
- отличия в программах преподавания и интерпретации критериев для клиницистов и врачей диагностических служб;

**Таблица 1. Группы препаратов для купирования болевого синдрома при СРК (WGO, 2009)**

- |  |
|--|
| I. Спазмолитики  |
| II. Трициклические антидепрессанты                       |
| III. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина |

# Бускопан®

гиосцина бутилбромид

- вариабельность клинических проявлений СРК;
- схожесть проявлений разных функциональных заболеваний ЖКТ, частое их сочетание (перекрест симптомов), что затрудняет дифференцирование отдельных форм;
- однотипность реакции кишечника на различные раздражающие стимулы, что лежит в основе похожих клинических проявлений при лимфоцитарном колите, язвенном колите в периоде эндоскопической ремиссии (так называемый СРК-подобный симптомокомплекс), клинически дифференцировать которые довольно сложно;
- «шаблонность» и инертность мышления интерниста.

Все больше критики звучит и в адрес самих Римских критериев. Все чаще нам напоминают о неспецифичности набора симптомов СРК и призывают не пропустить органическую патологию ЖКТ. Известно, что СРК не сопровождается репрезентативным риском развития органической патологии. Однако, по данным 15-летнего наблюдения за 112 пациентами г. Олмстед Каунти, штат Миннесота (США), с установленным диагнозом СРК, у 10 из них впоследствии была выявлена органическая патология ЖКТ: в 2 случаях – хронический панкреатит, у 4 больных – гастроинтестинальный рак различной локализации, у 2 пациентов – подострая кишечная непроходимость и у 2 – язвенная болезнь желудка [11].

С другой стороны, необходимость стратифицированного подхода к этой «безобидной» функциональной патологии подтверждается данными о значительном проценте больных СРК, подвергающихся необоснованным хирургическим вмешательствам – абдоминальным и тазовым операциям, включая холецистэктомиию, гистерэктомиию и аппендэктомию [12]. Так, по данным британских авторов, в 2000 г. в Великобритании на 1000 женщин в возрасте от 20 до 69 лет с установленным диагнозом СРК приходилось 16 необоснованных холецистэктомий [13]. При таких «взаимоотношениях» СРК и хирургии всегда проигрывает пациент, и, как нам представляется, задача клинициста заключается в кардинальном изменении данной ситуации. Все это лишний раз подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы, необходимость дальнейшего ее изучения и изменения легкомысленного отношения к ней со стороны большинства наших коллег.

Вопросы определения СРК, его классификации и критериев постановки диагноза неоднократно и достаточно широко освещались в российской и зарубежной периодической печати, что позволяет нам не останавливаться подробно на этом разделе [10, 14]. Главным тезисом здесь хотелось бы отметить тот факт, что думающий и нежелающий навредить своему больному клиницист обязан, как минимум, строго следовать предлагаемым клиническим рекомендациям, диагностическим критериям и алгоритму действий, непременно оставляя за собой право на клиническую мысль.

В последнее десятилетие, несмотря на значительные трудности, в изучении этиологии и патофизиологии СРК достигнут значительный прогресс. В настоящее время считается, что в формировании болевого синдрома при СРК и главного его патогенетического звена – висцеральной гиперчувствительности – принимает участие комплекс взаимосвязанных механизмов. Ключевы-

## ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ<sup>1</sup>



- **БЫСТРОЕ**<sup>3,4</sup> устранение болей и спазмов в области живота
- **БЕЗОПАСНОЕ**<sup>4,5</sup> лечение различных болей в животе, связанных со спазмом
- **ДЛИТЕЛЬНЫЙ**<sup>6</sup> спазмолитический эффект: 3-6 часов
- **ТЕРАПИЯ КУРСОМ И ПО ТРЕБОВАНИЮ**<sup>7</sup>
- **ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ**<sup>8</sup>: ЖКТ (нижние и верхние отделы), желчевыводящие пути, мочеполовая система

<sup>1</sup> Белоусова Л. Н. Фарматека. 2014. № 14

<sup>2</sup> Внутренние данные Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмБХ

<sup>3</sup> Brian E. Lacy et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013. № 48. P. 926-935

(Брайан Е. Лэйси с соавт. Скандинавский журнал гастроэнтерологии. 2013. № 48. С. 926-935)

<sup>4</sup> ИМП (Инструкция по медицинскому применению)

<sup>5</sup> Tytgat G. N. Drugs. 2007. № 67 (9). P. 1343-1357 (Титгат Дж. Н. Лекарства. 2007. № 67 (9). С. 1343-1357)

<sup>6</sup> Осипенко М. Ф. с соавт. Гастроэнтерология. 2013. № 1. Приложение consilium medicum

<sup>7</sup> Кучерявый Ю. А. с соавт. Фарматека. 2013. № 14

<sup>8</sup> Leslie A. Samuels. Clinical Medicine // Therapeutics. 2009. № 1. P. 647-655 (Лесли А. Самуэль. Клиническая Медицина // Терапия. 2009. № 1. С. 647-655)

Краткая информация по медицинскому применению препарата БУСКОПАН®

**МНН:** гиосцина бутилбромид

**Регистрационный номер:** П N014393/01

**Лекарственная форма (дозировка):** таблетки, покрытые оболочкой (10 мг). **Показания к применению:** почечная колика, желчная колика, спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистит, кишечная колика, пилороспазм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорея. **Противопоказания:** гиперчувствительность к гиосцину бутилбромиду или любому другому компоненту препарата. Миастения гравис, мегаколон. Дети до 6 лет. Беременность, период лактации. Таблетка Бускопана содержит 41,2 мг сахарозы. Максимально рекомендованная суточная доза (10 таблеток) содержит 411,8 мг сахарозы. Пациенты с редкими наследственными нарушениями (непереносимость фруктозы), такими как мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтазы, не должны принимать препарат. **Способ применения и дозы:** внутрь. Если врачом не назначено иначе, рекомендуется следующий режим дозирования: взрослые и дети старше 6 лет: по 1-2 таблетки 3-5 раз в день, запивая водой. Препарат не должен применяться ежедневно более 3 дней без консультации врача. **Срок годности:** 5 лет. **Отпуск из аптеки:** без рецепта врача. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению.

Таблетки, покрытые оболочкой П N014393/01

[buscopan.medportal.ru](http://buscopan.medportal.ru)



Boehringer  
Ingelheim

000 «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44; факс: +7 (495) 544 56 20

Для специалистов системы здравоохранения

ми из них являются нарушения кишечной моторики [15], изменение качественного и количественного состава интестинальной микробиоты [16], нарушение функции слизистого барьера [17, 18], неярко (*low-grade*, субклинически) выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника [19] и нарушенное функционирование нейрогуморальной, так называемой, оси «головной мозг-кишечник» [20–22].

Переходя к вопросам терапии СРК, в частности воздействия на главный его симптом – боль, хочется вновь продемонстрировать, какие средства предлагаются для купирования ведущего симптома (табл. 1) [14].

Необходимо также напомнить, что непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную универсальную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата достаточно сложна из-за многофакторности патофизиологии СРК, высокой вероятности рецидива под воздействием психоэмоциональных стрессовых триггеров и достаточно высокого эффекта плацебо у этой группы пациентов.

Вероятно поэтому, согласно опубликованным данным, наибольшим уровнем доказательности – 1В – по влиянию на глобальное улучшение состояния больных СРК обладают психологическая терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты [23, 24]. Остальные фармацевтические агенты имеют уровень доказательности не выше 2С.

Тем не менее, **препараты, относящиеся к группе спазмолитиков, являются старейшими и наиболее изученными в терапии СРК** [25–27]. И сегодня эта группа препаратов рассматривается в качестве первой линии для купирования боли при СРК [28].

Как известно, рекомендации различных научных обществ основаны на доступных доказательных фактах, полученных в многочисленных клинических и/или экспериментальных исследованиях. Ввиду недостаточного количества высококачественных клинических исследований, проводимых во всем мире, посвященных изучению эффективности и безопасности спазмолитиков, оценка их применения при СРК базируется на анализе результатов метаанализов и систематических обзоров.

И в настоящее время рекомендованный уровень доказательности 2С относительно их эффективности, вероятно, далек от истины. Происходит это в силу целого ряда ошибок, допускаемых в клинических исследованиях, – начиная от идеологических различий в понимании самого заболевания СРК и заканчивая методологическими и статистическими ошибками [29, 30]. Все это обуславливает трудность интерпретации результатов метаанализов и систематических обзоров.

Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, из этой группы препаратов в числе прочих к безопасному и эффективному применению рекомендован **гиосцин бутилбромид (Бускопан®)** [14]. На чем основаны рекомендации по купированию болевого синдрома при СРК, какова их доказательная база?

Так, по результатам метаанализа, опубликованного в 2001 г. и вошедшего в себя 23 клинических исследования и 6 представителей группы гладкомышечных миорелаксантов, включая зарегистрированные и известные в нашей стране гиосцин, пинавериум и тримебутин, было показано глобальное улучшение состояния и уменьшение боли у пациентов с СРК в 56 и 53% случаев соответственно, против группы плацебо – 38 и 41% соответственно, при этом разница в результатах оказалась статистически достоверной ( $p < 0,01$  в обоих случаях) [31].

В другом метаанализе, посвященном оценке эффективности спазмолитиков в числе ряда других средств и опубликованном в 2008 г., авторы во главе с А. Ford пришли к выводу, что псиллиум и спазмолитики (особенно гиосцин бутилбромид) значительно превосходят плацебо при лечении СРК; врачам следует рассматривать псиллиум и спазмолитики (предпочтительно гиосцин) как средство первой линии в лечении СРК [32]. По данным этой работы, наиболее убедительные доказательства эффективности были получены для гиосцина (Бускопан®), который принимали более 400 пациентов, вошедших в исследование, и для того, чтобы предотвратить сохранение симптомов у одного пациента, требовалось пролечить гиосцин бутилбромидом 3,5 больных (NNT – число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного из них), что с позиций доказательной медицины является чрезвычайно высоким показателем.

Вскоре, после опубликования этих данных к вышеописанным выводам присоединился и Британский Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования (NICE), который в своих официальных рекомендациях, касающихся ведения пациентов с СРК, указывал на необходимость применения «спазмолитических агентов, на фоне изменения диеты и образа жизни» [33]. Метаанализ, выполненный этой авторитетной организацией, продемонстрировал, что практически все исследования с применением гиосцин бутилбромида показали статистически достоверные данные, и вес этих исследований в общей массе составил 60% среди всех включенных исследований в метаанализ, на основании которого были и сделаны столь убедительные выводы.

Позже специальная комиссия Американской коллегии гастроэнтерологов также изучила этот вопрос, подвергнув анализу 22 клинических исследования [23]. Оказалось, что каждое из них содержало достаточно большое количество методологических ошибок, включая используемые диагностические критерии, критерии включения, применяемый режим дозирования лекарственных препаратов, а также длительность терапии, оценку конечных точек исследования и число пациентов, включенных в исследование (лишь в 3 из них сообщалось о более чем 100 пациентах). С учетом этих ограничений анализу были подвергнуты данные 1778 пациентов с СРК. Обобщение результатов показало, что риск неэффективности спазмолитиков по сравнению с плацебо составил 0,68 (95% ДИ – 0,57–0,81), а NNT равнялось 5. При оценке риска развития нежелательных явлений при приеме спазмолитиков было выявлено, что они наблюдались у 1379 больных. С учетом значительной гетерогенности этой группы пациентов



коэффициент риска развития побочных эффектов составил 1,62 (95% ДИ: 1,05–2,50), а NNT – 18 (95% ДИ: 7–217).

Подведя итог, Комиссия Американской коллегии гастроэнтерологов, опубликовав свои результаты в 2009 г., заключила, что «некоторые спазмолитики (гиосцин, циметропиум и пинавериум) могут давать кратковременный эффект по купированию боли или дискомфорта при СРК (уровень доказательности 2С), доказательств длительной эффективности нет (уровень доказательности 2В), доказательства безопасности и переносимости ограничены (уровень доказательности 2С)».

Подобные выводы прозвучали и в Кохрановском систематическом обзоре – самом независимом источнике информации для медицинского сообщества, опубликованном в 2011 г., в котором также на основании изучения данных метаанализа статистически сравнивалась эффективность использования различных представителей группы спазмолитиков с плацебо [34]. Главным критерием было влияние препаратов на абдоминальную боль и общее улучшение. В итоге, группа спазмолитиков показала свою эффективность и в том, и в другом случае.

Лишь в систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности мебеверина при лечении СРК, включившем в себя 8 рандомизированных клинических исследований, 6 из которых были плацебо-контролируемые, с общим числом участников 555 (63% женщин), мебеверин, пожалуй, единственный из рассматриваемой группы миорелаксантов статистически значимой разницы по влиянию на болевой синдром и общее состояние больных СРК при сравнении с плацебо не продемонстрировал [35].

Как видно из представленных данных, клиническая польза от назначения спазмолитических средств в борьбе с болевым синдромом при СРК неоспорима, и потому препараты этой группы оправданно именуется базисными, но весьма далека от совершенства с точки зрения недостаточности высокого результата в достижении 100% эффекта.

В сложившейся ситуации практикующему врачу при лечении пациента с СРК остается выбрать среди прочих равных по эффективности спазмолитик, обладающий высоким профилем безопасности, к которым, без сомнения, можно отнести гиосцин бутилбромид (Бускопан®). Бускопан® зарегистрирован на фармацевтическом рынке более 50 лет назад и в большинстве стран мира, включая США, доступен к безрецептурному отпуску (OTC – over-the-counter). Не проникая через гематоэнцефалический барьер и тем самым не оказывая влияния на ЦНС, имея абсолютную биодоступность менее 1% и одновременно вследствие высокой аффинности к мускариновым и никотиновым рецепторам Бускопан® распределяется главным образом в гладкомышечных клетках органов брюшной полости и малого таза, а также в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости [36]. За счет таких фармакокинетических свойств он реализует свой спазмолитический эффект, практически не вызывая побочных реакций, частота возникновения которых сопоставима с плацебо и составляет 0,00000025% [36–39].

Переносимость препарата Бускопан® также сопоставима с плацебо, что клинически доказано при использовании препарата как короткими курсами длительностью до

3–х дней, так и длительными курсами от 4 нед. до 3 мес. [36]. При курсовой терапии препаратом Бускопан® более 45 дней частота рецидивов у больных СРК с преобладанием болевого синдрома снижается в 2 раза [42].

В ряде работ показано, что помимо спазмолитического эффекта, хороший анальгетический эффект препарата может быть связан и со снижением порога висцеральной гиперчувствительности, играющей важную роль в патогенезе СРК [41].

Время наступления эффекта при приеме препарата Бускопан® *per os* составляет 15 мин; продолжительность действия – 3–6 ч; период полувыведения – 4,2 ч. Рекомендуемая доза при приеме внутрь: по 10–20 мг 3 р./сут взрослым и детям старше 6 лет. Рекомендованный курс лечения препаратом СРК с преобладанием болевого синдрома – минимум 4 нед. [33]. Существует также лекарственная форма препарата Бускопан® в ректальных суппозиториях, что в еще большей степени повышает скорость наступления эффекта и применяется по 1–2 суппозитория 3 р./сут также с 6-летнего возраста [43].

А как пациенты, страдающие СРК, купируют свои симптомы в реальной жизни? Понятно, что в различных странах ответ на этот вопрос будет неоднозначным и зависеть от множества факторов. Тем не менее, изучить данную проблему было призвано исследование, в котором были опрошены 717 пациентов, зарегистрированных в организации СРК-пациентов Германии [40]. Его результаты были впервые представлены медицинской общественности на 22-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе, которая прошла в октябре 2014 г. в столице Австрии Вене. 62% опрошенных составили женщины, средний возраст респондентов – 54 года, а средняя длительность заболевания была как минимум 10 лет. Заключением исследования было следующее – абдоминальная спастическая боль у пациентов с СРК является ведущим симптомом, в наибольшей степени оказывающим негативное влияние на качество жизни; в реальной жизни пациенты отдают предпочтение классическим проверенным безрецептурным препаратам, среди которых гиосцин бутилбромид (Бускопан®) для купирования болевого синдрома занимает лидирующую позицию с точки зрения наиболее частого применения и максимальной удовлетворенности пациентов его эффектом.

Кроме того, необходимо отметить еще одно знаковое событие, которое прошло в рамках упомянутого конгресса. В Вене состоялось выездное заседание Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), на котором под председательством чл.-корр. РАН, проф. И.В. Маева обсуждался алгоритм РГА по диагностике и лечению абдоминальной боли. По итогам обсуждения было сделано заключение о внесении в текст рекомендаций соглашения о том, что Бускопан® по критериям своей эффективности, скорости наступления эффекта, возможности применения в диагностических методиках и чрезвычайно высокой безопасности является препаратом первого выбора при диагностическом поиске при абдоминальной боли.

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

# Гастропатия, индуцированная НПВП, – современные представления о механизмах развития, лечении и профилактике

Ю.В. Евсютина, профессор А.С. Трухманов

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), несмотря на развитие на их фоне осложнений со стороны ЖКТ, относятся к группе наиболее часто назначаемых лекарственных средств при ревматоидном артрите (РА), остеоартрите, травмах опорно-двигательной системы, дисменорее и ишемических цереброваскулярных расстройствах [1, 2].

Механизм действия НПВП впервые был описан в 1970-х гг., в его основе лежит ингибирование синтеза простагландинов (ПГ), которые образуются из арахидоновой кислоты и являются главными медиаторами воспаления, боли и повышения температуры тела [3]. Реакция с образованием ПГ протекает при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ), на который и воздействуют НПВП, приводя к ее ингибированию. Важно отметить, что терапевтические эффекты НПВП связаны с нарушением синтеза различных типов ПГ; так, анальгетический возможен при нарушении образования ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub> и ПГ-опосредованной церебральной сосудистой вазодилатации [4, 5], антипиретический – через ингибирование синтеза ПГЕ<sub>2</sub> [6].

Несмотря на большое число преимуществ от приема НПВП, всегда нужно помнить об их пагубном влиянии на слизистую верхних отделов ЖКТ, и в первую очередь желудка, что привело даже к выделению отдельной нозологии – НПВП-индуцированная гастропатия. Под данным термином понимают эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области, которые возникают при применении НПВП и имеют характерную клинко-эндоскопическую картину. Поражения слизистой носят множественный характер, обычно имеют малосимптомное течение (или проявляются такими неспецифическими симптомами, как умеренная диспепсия, тошнота и дискомфорт в эпигастральной области), но при этом высок риск манифестации желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК). В большинстве случаев дефекты слизистой локализуются в антральном отделе желудка [7].

НПВП-гастропатия склонна к частому рецидивированию в том случае, если прием препаратов, вызвавших данную патологию, в дальнейшем будет продолжен. Ранее обсуждавшийся феномен адаптации слизистой оболочки к воздействию НПВП, скорее всего, относится лишь к частному случаю появления единичных геморрагий и эрозий в первые дни начала терапии. Рецидивирующий характер НПВП-гастропатии определяет необходимость профилактики данной патологии в течение всего периода приема НПВП независимо от его длительности.

## Патогенез развития НПВП-индуцированной гастропатии

К настоящему времени описано 3 пути повреждения слизистой НПВП: ингибирование синтеза ЦОГ-1 и синтеза гастропротективных ПГ, повышение проницаемости мембраны и дополнительная продукция провоспалительных цитокинов (рис. 1). Рассмотрим каждый из них более детально.

Существуют 2 изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые обладают различными функциями. ЦОГ-1 относится к постоянным ферментам, она ответственна за нормальную физиологическую защиту слизистой желудка. При участии ЦОГ-1 происходит синтез ПГ, которые защищают желудок от агрессивного действия соляной кислоты, поддерживают кровоток в слизистой и продуцируют бикарбонат [8, 9]. ЦОГ-2 активируется под действием провоспалительных цитокинов и повреждения клеток, поэтому НПВП-индуцированная гастропатия развивается преимущественно за счет подавления синтеза ЦОГ-1 [10].

НПВП оказывают прямое цитотоксическое действие на слизистую желудка. При этом результаты исследований показали, что цитотоксичность не зависит от подавления активности ЦОГ [11]. В основном данным эффектом обладают «кислотные» НПВП, такие как ацетилсалициловая

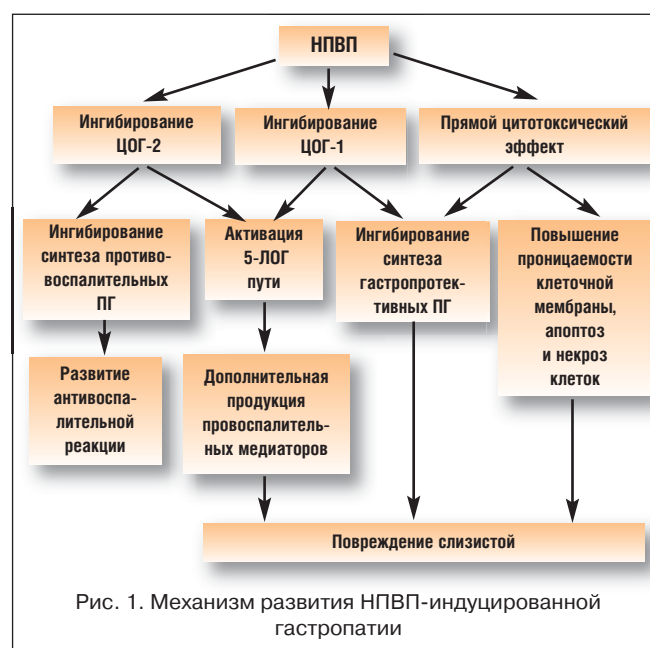


Рис. 1. Механизм развития НПВП-индуцированной гастропатии

кислота (АСК), именно они способны накапливаться в ионизированных формах (феномен «ion trapping») [12], что приводит в дальнейшем к повышению проницаемости клеточных мембран и, соответственно, нарушению эпителиального барьера [13]. Помимо этого, НПВП способны вызывать некроз и апоптоз клеток слизистой желудка [14].

Третий механизм нарушения синтеза ПГ реализуется через одновременную активацию липооксигеназного (ЛОГ) пути и повышения образования лейкотриенов – мощных активаторов воспаления и ишемии тканей [15]. За счет активации 5-ЛОГ пути происходит дополнительный синтез провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли) и активных форм кислорода. Последние способны вступать в реакцию перекисного окисления липидов с полиненасыщенными жирными кислотами слизистой оболочки и потенцировать возрождение желудка [16, 17].

Профилактике и лечению НПВП-гастропатии должно уделяться большое внимание. Ведь, по данным популяционных исследований, у пациентов с РА или остеоартритом, получающих НПВП в течение длительного времени, в 15–20% наблюдений диагностируются язвы желудка [18]. У пожилых пациентов, которым часто назначаются НПВП (например, низкие дозы АСК), относительный риск оперативных вмешательств по поводу ассоциированных осложнений (в первую очередь, кровотечений) выше, чем в общей популяции, в 10 раз [18].

К факторам риска развития НПВП-гастропатии можно отнести: пожилой возраст (65 лет и старше), указание в анамнезе на наличие язвенной болезни, инфицирование *Helicobacter (H.) pylori*, первые несколько месяцев (<3) применения НПВП, высокие дозы препаратов, сопутствующее использование антикоагулянтов и кортикостероидов [19].

Американская ревматологическая ассоциация создала специальную формулу для расчета риска развития кровотечений у пациентов с РА, получающих НПВП (табл. 1) [20].

Оценивая риски развития НПВП-ассоциированных осложнений, нужно обращать внимание и на комбинированное применение препаратов. Так, использование

только АСК в низких дозах связано с повышением относительного риска до 3,3 (95% ДИ, 2,8–4,0), других неселективных НПВП – до 5,0 (95% ДИ, 4,3–5,9), а при их совместном использовании он составляет 10,2 (95% ДИ, 6,2–16,7) [21]. Если принимать во внимание только применение коксибов, то относительный риск развития осложнений равен 1,1 (95% ДИ, 0,7–1,9), а при их комбинированном приеме с АСК – 9,5 (95% ДИ, 2,5–36,2) [21].

## Профилактика и лечение НПВП-гастропатии

Для лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии существует несколько путей. Условно их можно разделить на 2 основные стратегии: комбинации НПВП с гастропротективными препаратами и использование селективных ингибиторов ЦОГ-2.

К основным гастропротективным средствам относят аналоги ПГ, антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов) и антациды.

Применение аналогов ПГ – один из методов патогенетической терапии, т. к. действие НПВП связано с ингибированием образования ПГ. Одним из наиболее известных препаратов является мизопропрост – синтетический аналог ПГЕ<sub>1</sub>. Несмотря на кажущиеся преимущества от его назначения, доказательная база в лечении НПВП-индуцированной гастропатии практически отсутствует и ограничивается одним крупным двойным слепым исследованием OMNIUM (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management), в котором сравнивалась эффективность омепразола и мизопростола в лечении и профилактике язв, ассоциированных с приемом НПВП. В исследование включались больные с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и множественными эрозиями. Результаты продемонстрировали, что через 8 нед. терапии у 76% пациентов, получавших 20 мг омепразола, 75% – 40 мг омепразола и 71% – 800 мкг мизопростола, отмечалось заживление эрозивно-язвенных поражений (рубцевание язв или наличие менее 5 эрозий). При этом большее число пациентов, в дальнейшем получавших поддерживающую терапию, находились в ремиссии на фоне омепразола (61%), чем мизопростола (48%). Помимо этого, терапия синтетическим аналогом ПГ сопровождалась большим числом нежелательных лекарственных реакций по сравнению с ИПП в дозе как 20, так и 40 мг (59, 48 и 46% соответственно) [22].

Что касается профилактического приема мизопростола, то эффективность его действия была подробно изучена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **MUCOSA** (Misoprostol Ulcer Complication Outcomes Safety Assessment), которое проводилось в течение 6 мес. и включало 8843 пациента с РА (4404 получали в дополнение к НПВП мизопропрост в дозе 200 мкг 4 р./сут и 4439 – плацебо). Анализ результатов показал, что частота развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ составила 0,76% в группе мизопростола и 1,5% – в контрольной (p<0,05), при этом перфорация язвы возникала на фоне приема аналога ПГ в 10 раз реже, чем на фоне плацебо [23].

**Таблица 1. Шкала для расчета риска развития кровотечений**

Фактор риска	Расчет
Возраст, годы	x2
Указание в анамнезе на симптомы НПВП-гастропатии	Если да, то +50
<b>Группа инвалидности:</b>	
3-я группа	+10
2-я группа	+20
1-я группа	+30
Доза НПВП (полная или частичная)	x15
Текущее использование преднизолона	Если да, то +40
<i>Примечания:</i> Риск развития кровотечения (%) = общая сумма баллов – 100/40.	
<i>Пример расчета риска кровотечения:</i> перед нами пациентка 60 лет с РА, которая принимает в сутки 150 мг диклофенака и 20 мг преднизолона, имеет в анамнезе указание на развитие эрозий в желудке на фоне приема НПВП и 2-ю группу инвалидности. Формула: (60x2+50+20+15+40-100)/40=3,6%. Таким образом, данная пациентка имеет годовой риск развития кровотечения 3,6%	



В работе J. Raskin и соавт. сравнивалась эффективность ранитидина и мизопростол в профилактике развития язв желудка и ДПК. Результаты исследования, включавшего 379 больных, показали, что мизопростол в дозе 800 мкг/сут имеет равную эффективность в отношении язв ДПК по сравнению с 300 мг ранитидина и превосходит H<sub>2</sub>-блокатор в отношении язв желудка (процент рецидивирования составил 0,6 против 5,7;  $p < 0,01$ ) [24].

Необходимо отметить, что на фармацевтическом рынке существует препарат Артротек (диклофенак + мизопростол), который содержит 50 или 75 мг диклофенака и 200 мкг мизопростол. Этот препарат был создан специально для профилактики НПВП-гастропатии. Однако его эффективность является спорной. В исследовании M. Mamdani и соавт. было продемонстрировано, что у 5087 больных, получавших комбинацию диклофенака и мизопростол, отмечалось повышение риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ (ОШ=3,2) [25].

Подытоживая вышесказанное, следует отметить, что неудобство приема мизопростол (4 р./сут) и большое количество побочных эффектов при его применении сделали этот препарат менее привлекательным перед использованием ИПП и антацидов.

Анализ последних работ демонстрирует, что инфекция *H. pylori* относится к факторам развития НПВП-индуцированной гастропатии [26]. В метаанализе, включавшем 16 исследований случай-контроль, было показано, что применение НПВП сопровождается повышением риска язвенных кровотечений в 4,85 раза, тогда как наличие сопутствующей антихеликобактерной инфекции – в 6,13 раза [27]. Однако профилактическое значение антихеликобактерной терапии на данный момент является обсуждаемым вопросом.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включавшем 660 пациентов с ревматическими заболеваниями и выявленным *H. pylori*, все больные были разделены на 4 группы. В 1-й группе применялась терапия с кларитромицином 1 г/сут, амоксициллином 2 г/сут и омепразолом 20 мг в течение 7 дней. Во 2-й группе применялся тот же самый курс, но омепразол назначали дополнительно еще в течение 4 нед. У пациентов 3-й группы применялся только омепразол, а в 4-й – плацебо. Все включенные в анализ больные получали 100 мг диклофенака в течение 5 нед. Результаты показали, что частота развития язв в первых 3-х группах статистически не различалась – 1,2, 1,2 и 0% соответственно, и была ниже, чем в контрольной группе (5,8%) [28]. Но стоит с осторожностью относиться к таким выводам, т. к. у всех включенных в анализ больных изначально был не очень высокий риск развития НПВП-гастропатии (в т. ч. не было указаний в анамнезе на развитие язв).

Противоположные данные были получены в плацебо-контролируемом исследовании **HELP**, в котором 142 больным проводили эрадикационную терапию и 143 назначали на первом этапе плацебо. Анализ результатов продемонстрировал, что частота рецидивирования язв не различалась статистически в обеих группах и составила 44 и 47% соответственно [29]. В работе F. Chan и соавт. было выявлено, что процент рецидивов ЖКК у па-

циентов, получающих НПВП и низкие дозы АСК, был значительно выше после эрадикации *H. pylori* по сравнению с теми, у кого антихеликобактерная терапия не проводилась, но назначались профилактически ИПП [30].

В систематических обзорах M. Vergara и соавт. и G. Papatheodoridi и соавт., опубликованных в 2005 г., было установлено, что доказанной следует считать эффективность проведения эрадикационной терапии перед назначением НПВП на длительный срок, но эта стратегия не имеет больших преимуществ перед монотерапией ИПП. Использование эрадикационной терапии у лиц с тяжелыми осложнениями, индуцированными НПВП, может уменьшать последующий риск рецидивов при продолжении приема НПВП, но по своей эффективности уступает превентивному приему ИПП [31, 32].

Антисекреторные препараты относятся к классу лекарственных средств, которые рекомендованы для профилактики и лечения НПВП-индуцированной гастропатии. Одним из представителей данного класса являются H<sub>2</sub>-блокаторы. Согласно Кохрановскому обзору, который включал 3 рандомизированных клинических исследования с общим числом участников 298, высокие дозы H<sub>2</sub>-блокаторов ассоциированы со статистически значимым снижением риска развития дуоденальных и желудочных язв по сравнению с плацебо, а также снижением симптомов абдоминальной боли [33, 34].

Результаты 24-недельного двойного слепого рандомизированного исследования, сравнивающего плацебо с низкой (20 мг 2 р./сут) и высокой (40 мг 2 р./сут) дозами фамотицина в качестве средства профилактики НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв, показали, что развитие язв желудка имело место в 20% случаев в контрольной группе, 13% – в группе низкой дозы фамотицина и 8% – в группе высокой дозы препарата [35].

В другом 6-месячном двойном слепом исследовании **REDUCE-1 и 2** (Registration Endoscopic Studies to Determine Ulcer Formation of HZT-501 Compared with Ibuprofen: Efficacy and Safety Studies) сравнивались комбинированный препарат, содержащий 26,6 мг фамотицина и 800 мг ибупрофена (HZT-501), с обычным ибупрофеном. Анализ показал, что через 24 нед. язвы желудка были выявлены у 12,7% в группе HZT-501 и у 22,9% – на фоне использования ибупрофена ( $p=0,0044$ ) в REDUCE-1. В REDUCE-2 эти показатели были 13,0 и 20,5% соответственно [36].

В крупном систематическом обзоре, основанном на анализе 15 рандомизированных исследований с общим числом участников 2621, получавших неселективные НПВП, было продемонстрировано, что число выявляемых эндоскопически гастродуоденальных язв было меньше при назначении H<sub>2</sub>-блокаторов по сравнению с плацебо (OR=0,55, 95% ДИ 0,4–0,7) [37].

Несмотря на кажущуюся эффективность H<sub>2</sub>-блокаторов, результаты систематического обзора, проведенного Roston и соавт., свидетельствуют о том, что только высокие дозы препарата могут уменьшать риск развития НПВП-индуцированных язв, тогда как стандартные дозы уменьшают риск только язв ДПК [38]. Учитывая тот факт, что НПВП часто назначают на длительный период, а следовательно, и H<sub>2</sub>-блокаторы тоже, то чем выше доза вто-

# Маалокс®

Сила двух компонентов.



## Маалокс®

обладает адсорбирующим и обволакивающим действиями, благодаря которым уменьшается воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку<sup>1</sup>.

## Маалокс®

состоит из 2 активных сбалансированных компонентов — гидроксида магния и гидроксида алюминия. Один отвечает за быстроту кислотонейтрализующего действия, а второй — за продолжительность эффекта<sup>2,3</sup>.

## Маалокс®

не только борется с явлениями диспепсии, такими как дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, но и помогает предотвратить дальнейшее развитие гастрита и язвы\*.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ. Фармакотерапевтическая группа: антацидное средство. Код АТХ: A02AX. Лек. форма: таблетки жевательные. Рег. номер: П №014986/01. Состав: магния гидроксид — 400 мг; алюминия гидроксид — 400 мг. Способ применения и дозы: по 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки через 1–2 часа после еды и на ночь. Лек. форма: суспензия для приема внутрь (саше 15 мл). Рег. номер: П №016126/01. Состав: магния гидроксид — 600 мг; алюминия гидроксид — 525 мг. Способ применения и дозы: по одному пакету через 1–2 часа после еды и на ночь. Лек. форма: суспензия для приема внутрь. Рег. номер: П №014986/02. Состав: магния гидроксид (в виде геля) — 4,00 г; алюминия гидроксид (в виде геля) — 3,50 г. Способ применения и дозы: по 15 мл (1 столовая ложка) 3–4 раза в сутки через 1–2 часа после еды и на ночь. Показания к применению: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; острый гастродуоденит, хронический гастродуоденит с нормальной или повышенной секреторной функцией в фазе обострения; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит; диспептические явления, такие как дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, кислая отрыжка (и их профилактика), возникающие в результате применения некоторых лекарственных средств. Лек. форма: суспензия для приема внутрь (мини-стик). Рег. номер: ЛСР-009034/10-310810. Состав: магния гидроксид — 400 мг; алюминия гидроксид — 460 мг. Способ применения и дозы: содержимое 1–2 мини-пакетов через 1–1,5 ч. после еды или при возникновении изжоги. Показания к применению: изжога, отрыжка кислым содержимым. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность; повышенная чувствительность к компонентам препарата; гипофосфатемия; непереносимость фруктозы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы; детский и подростковый возраст до 15 лет. Побочное действие: иногда диарея, запор, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений.

Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

**SANOFI**

ЗАО «Санофи Россия». 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. [www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

<sup>1</sup>Уменьшается воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку<sup>1</sup>.

<sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Маалокс®. <sup>3</sup>Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний // Гастроэнтерология / Гепатология. Фарматека, 2013. №2 (255): с. 65–72. <sup>4</sup>Маев И. В., Самсонов А. А. Применение современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // Справочник поликлинического врача. Consilium Medicum, 2005, том 3. №5: <http://www.consilium-medicum.com/article/9855> — 14.08.2013. Торговое название: Маалокс®. Не является профилактическим средством. Реклама. RU.MAA.14.05.51



рых, тем вероятнее развитие нежелательных лекарственных реакций на фоне их применения.

ИПП стали активно использовать в клинической практике с 1989 г. не только для лечения кислотозависимых заболеваний, но и для профилактики и лечения НПВП-ассоциированной гастропатии. Одним из первых ИПП, появившихся на фармацевтическом рынке, был омепразол. Его профилактическое действие в отношении развития НПВП-гастропатии было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях OPPULENT и SCUR. Анализ показал, что язвы желудка и ДПК достоверно реже встречались у пациентов, получавших омепразол, по сравнению с плацебо: в первом исследовании – 3,6 и 19,5%, во втором – 4,7 и 16,7% соответственно ( $p < 0,06$ ) [39, 40].

В крупном мультицентровом исследовании ( $n=515$ ) T. Stupnicki и соавт. проводили сравнение эффективности пантопразола 20 мг/сут и мизопростола 400 мкг/сут в профилактике НПВП-ассоциированных осложнений у больных РА. Результаты показали, что частота развития язв, множественных эрозий и рефлюкс-эзофагита на фоне приема ИПП оказалась ниже, чем на фоне приема аналога ПГ – 5 и 14% соответственно ( $p=0,005$ ) [41].

В другом исследовании у больных, получавших низкие дозы АСК и имеющих в анамнезе указание на наличие язвы желудка, оценивали лансопразол 30 мг в сравнении с плацебо в профилактике рецидивов. Важно отметить, что перед непосредственным назначением препаратов курсом на 12 мес. пациентам была проведена эрадикационная терапия. Анализ результатов показал, что частота рецидивирования язв желудка была значительно меньше у получавших ИПП – 1,6% по сравнению с 14,8% больных, ИПП не получавших ( $p=0,008$ ) [42].

Учитывая противоречивые данные о влиянии *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии, было проведено крупное исследование D.Y. Graham и соавт. с включением только *H. pylori*-негативных больных, принимавших НПВП и имевших в анамнезе язвы желудка. Пациенты были рандомизированы в 4 группы: в 1-й назначался на 3 мес. мизопростол 800 мкг, во 2-й – лансопразол 15 мг, в 3-й – лансопразол 30 мг и в 4-й – плацебо. Рецидивирование язв было более редким на фоне приема лансопразола по сравнению с плацебо (20% – на фоне 15 мг, 18% – на фоне 30 мг и 49% – в контрольной группе), но не в сравнении с мизопростолом (7%). Однако аналог ПГ значительно чаще вызывал нежелательные лекарственные реакции (31%) по сравнению с плацебо (10%) и лансопразолом (7 и 16%) [43].

Если говорить о сравнении эффективности 2-х антисекреторных препаратов – ИПП и  $H_2$ -блокаторов, то существует несколько исследований, свидетельствующих о больших преимуществах от назначения именно ИПП. Так, в одной из работ, проведенной D. Campbell и соавт., изучалась эффективность 30 и 15 мг лансопразола по сравнению с 300 мг ранитидина в лечении язв желудка, вызванных приемом НПВП. Через 8 нед. терапии было выявлено, что заживление язв отмечалось у 74, 66 и 50% пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). Также было показано, что заживление язв происходило быстрее и в большем проценте случаев у лиц, инфицированных *H. pylori*,

что еще раз подтверждает результаты исследования D.Y. Graham [44]. В другом мультицентровом двойном слепом исследовании проводилось сравнение эффективности в лечении язв желудка, возникших на фоне применения НПВП, 40 и 20 мг эзомепразола с 150 мг ранитидина. Через 8 нед. терапии заживление язвенных дефектов наблюдалось в 91,5, 88,4 и 74,2% случаев соответственно ( $p < 0,01$ ) [45, 46]. Результаты обоих исследований подчеркивают преимущества ИПП перед  $H_2$ -блокаторами в лечении НПВП-индуцированной гастропатии.

Еще одним классом лекарственных препаратов, применяющихся для профилактики развития НПВП-ассоциированных осложнений ЖКТ, являются **антациды**. Общепринято разделять их на 2 группы: всасывающиеся и невсасывающиеся [47, 48]. К 1-й группе относят натрия гидрокарбонат, кальция гидрокарбонат, магния оксид, магния карбонат. Их отличительные свойства: быстрое наступление обезболивающего эффекта, купирование изжоги за счет большой кислотосвязывающей способности. Период их действия небольшой (10–30 мин). Немаловажно отметить, что длительное использование невсасывающихся антацидов может сопровождаться развитием электролитных нарушений и феномена «рикошета» (компенсаторное повышение продукции соляной кислоты в желудке после окончания действия лекарства). В связи с вышесказанным эта группа лекарственных препаратов назначается разово (например, для эпизодического купирования изжоги), а для длительного профилактического приема они не подходят [49, 50].

Невсасывающиеся антациды представлены как монокомпонентными (алюминия гидроксид, магния гидроксид, алюминия фосфат, магния трисиликат), так и комбинированными (алюминиево-магниевые соединения с добавлением или без альгината, симетикона) препаратами [48, 51]. Одним из таких препаратов является **Маалокс**, в состав которого входят магния гидроксид и алгелдрат (в виде гидратированного оксида алюминия) в сбалансированной комбинации, сочетающей в себе высокую кислотно-нейтрализующую активность (40,5 экв / 15 мл суспензии или 18,5 экв / 1 табл.) и адсорбирующие, обволакивающие и гастропротективные свойства. Препарат отличают быстрое наступление антацидного эффекта и достаточная продолжительность действия (до 3,5 ч) [52]. Эти свойства позволяют в максимально короткие сроки купировать болевой синдром и изжогу, а применение в рекомендуемой суточной дозе в 80% случаев предотвращает их рецидив [49]. Данный препарат защищает слизистую оболочку за счет нейтрализации свободной соляной кислоты (не вызывая ее вторичной гиперсекреции), уменьшения протеолитической активности желудочного сока, адсорбирующего обволакивающего действия, благодаря чему уменьшается воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку, а также связывания лизолецитина и желчных кислот, за счет чего Маалокс способствует предотвращению дальнейшего развития язвы и гастрита [53, 54]. Также имеются научные данные о том, что Маалокс обладает активностью против *H. pylori*. В экспериментальном исследовании показано, что Маалокс может влиять на выработку белков, способствующих адгезии *H. pylori*, являясь, по мнению ис-



следователей, эффективным анти-*H. pylori* и цитопротективным средством [55].

За счет адсорбирующего и обволакивающего действий, уменьшающих воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку, Маалокс помогает предотвратить развитие диспептических явлений, таких как дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, кислая отрыжка, возникающих вследствие применения, в частности, НПВП [53, 56].

Помимо этого Маалокс обладает мощным цитопротективным действием за счет образования защитного слоя на поверхности эпителия, что сопровождается повышением уровня ПГ в слизистой оболочке желудка [57, 58]. При применении НПВП происходит снижение синтеза ПГ, что в итоге приводит к повышенной уязвимости слизистой, нарушению микроциркуляции и образования слизи. Поэтому использование Маалокса может служить методом профилактики НПВП-индуцированной гастропатии.

**В настоящее время Маалокс выпускается в 4-х лекарственных формах:**

- таблетки (400 мг гидроксида алюминия и 400 мг гидроксида магния в соотношении 1,0);
- суспензия в пакетиках по 15 мл (525 мг гидроксида алюминия и 600 мг гидроксида магния в соотношении 0,875);
- суспензия в пакетиках по 4,3 мл (460 мг гидроксида алюминия и 400 мг гидроксида магния);
- суспензия во флаконах по 250 мл (в 15 мл суспензии содержится 525 мг гидроксида алюминия и 600 мг гидроксида магния в соотношении 0,875).

Такое разнообразие форм выпуска Маалокса позволяет повысить приверженность пациентов к лечению и, соответственно, возрастает эффективность терапии.

**Основные преимущества препарата Маалокс:** сбалансированный двухкомпонентный состав; быстрое устранение симптомов; длительность действия; отсутствие значимых и стабильных побочных эффектов; хорошая переносимость, доказанная клиническими исследованиями; цитопротективное действие; отсутствие синдрома «рикошета»; возможность использования в период лактации [52–54, 57, 59]. Несмотря на то, что во многих антацидах, содержащих комбинацию гидроксида магния и гидроксида алюминия, одни и те же действующие вещества, именно в Маалоксе они находятся в оптимальном соотношении 1:1, что обуславливает более быстрый кислотно-нейтрализующий эффект, меньшее количество побочных явлений и возможность более длительного применения.

Помимо использования гастропротективных препаратов совместно с НПВП существует другая стратегия терапии – назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Впервые они были одобрены к использованию в 1999 г., после того, как была доказана их противовоспалительная, антипиретическая и анальгетическая активность [60, 61].

В этой связи интересны результаты крупного исследования с включением 8076 больных РА, в котором сравнивалось развитие тяжелых осложнений на фоне терапии рофекоксибом и напроксеном со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, кровотечения). Результаты показали, что НПВП-ассоциированная гастропатия име-

ла место у 2,1 на 100 пациентолет на фоне приема рофекоксиба и 4,5 на 100 пациентолет – на фоне приема напроксена (ОР=0,5; 95% ДИ 0,3–0,6;  $p < 0,001$ ). Риск развития серьезных осложнений составил 0,6 и 1,4 на 100 пациентолет соответственно (ОР=0,4; 95% ДИ 0,2–0,8;  $p = 0,005$ ). При этом стоит обратить внимание, что на фоне приема ингибитора ЦОГ-2 был выше риск развития инфаркта миокарда (0,1% против 0,4%) [62].

В исследовании CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) проводилось сравнение влияния ибупрофена в дозе 800 мг 3 р./сут, диклофенака 75 мг 2 р./сут и целекоксиба 400 мг 2 р./сут на развитие язв желудка и связанных с ними осложнений (перфорация, обструкция, кровотечения). Анализ продемонстрировал, что через 6 мес. терапии риск развития осложнений составил 0,76% на фоне целекоксиба и 1,45% – на фоне неселективных НПВП, язв – 2,08 и 3,54% соответственно [63].

Несмотря на то, что НПВП-индуцированная гастропатия значительно реже возникает на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2, вопрос об их назначении является спорным. Это связано в первую очередь с повышением риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий – инфаркта миокарда и тромбозов, о чем свидетельствуют результаты как отдельных исследований, так и метаанализов [64–67]. Такие последствия могут быть связаны с тем, что данный класс препаратов помимо всего прочего ингибирует образование сосудистого простаглицина, который обладает вазодилатирующим эффектом и тормозит агрегацию тромбоцитов в отличие от неселективных НПВП [68]. Это важно учитывать, в особенности при лечении пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## Заключение

НПВП-индуцированная гастропатия остается актуальной проблемой, несмотря на внедрение в клиническую практику селективных ингибиторов ЦОГ-2. Тот факт, что она часто имеет бессимптомное течение и может манифестировать ЖКК, диктует необходимость профилактического назначения гастропротективных препаратов. Невсасывающиеся антациды и ИПП являются препаратами выбора в предупреждении развития НПВП-ассоциированных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ.

### Литература

1. Raskin J.B., White R.H., Jackson J.E. et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 123. P. 344–350.
2. DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) // *Principles of Drug Action.* 2002. Vol. 2. P. 1–25.
3. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nature New Biol.* 1971. Vol. 43. P. 232–235.
4. Grace R.F., Lin Y., Edwards S.R. et al. Effects of diclofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion injury model of acute hyperalgesia // *Pain.* 2001. Vol. 89(2–3). P. 117–125.
5. Chapleau C.E., White R.P., Robertson J.T. Cerebral vasodilation and prostacyclin. The effects of aspirin and meclofenamate in vitro // *J. Neurosurg.* 1980. Vol. 53(2). P. 188–192.
6. Morimoto A., Murakami N., Watanabe T. Effect of prostaglandin E2 on thermoresponsive neurons in the preoptic and ventromedial hypothalamic regions of rats // *J. Physiol.* 1988. Vol. 405. P. 713–725.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# НЕО-ЗЕКСТ® эзомепразол

## «Современные тенденции в развитии гастроэнтерологии. Разговор с экспертом»



И.Л. Халиф, профессор, д.м.н., руководитель Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член комитета по стандартам Всемирного общества гастроэнтерологов и член Европейской экспертной комиссии по воспалительным заболеваниям кишечника, руководитель отдела в ГНЦК

15 ноября 2014 г. в гостинице «Краун Плаза» (Москва) прошел симпозиум «Современные тенденции в развитии гастроэнтерологии. Разговор с экспертом».

В рамках научной программы состоялись выступления ведущих специалистов, посвященные проблемам заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), синдрома раздраженного кишечника (СРК), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также возможностям профилактики и ранней диагностики рака желудка в клинической практике.

Игорь Львович Халиф, профессор, д.м.н., руководитель Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член комитета по стандартам Всемирного общества гастроэнтерологов и член Европейской экспертной комиссии по воспалительным заболеваниям кишечника, руководитель отдела в ГНЦК, осветил проблемы воспалительных заболеваний кишечника, трудности диагностики язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Было замечено, что внекишечные проявления БК выявляются у 25–40% больных.



Т.Е. Полунина, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ИГМСУ, руководитель Гепатологического центра ЕМС, гастроэнтеролог-гепатолог

И.Л. Халиф подчеркнул, что целями терапии ЯК должны быть достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 12 нед. после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомия), при достижении ремиссии неоперированный боль-

ной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии. Целями терапии БК должны быть индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС, профилактика осложнений БК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника, необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 нед. после перенесенного оперативного вмешательства. Как при ЯК, так и при БК ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия при БК может осуществляться только иммуносупрессорами и антицитокиновыми препаратами и не может быть прекращена после хирургического лечения.

Особое внимание было уделено проблеме ГЭРБ: специалисты обсудили необходимость терапевтического, эндоскопического и хирургического методов лечения ГЭРБ в зависимости от ее формы. Эксперты также проанализировали методы диагностики и лечения с учетом клинического течения заболевания, сопутствующей патологии. Наиболее характерным и частым симптомом проявления ГЭРБ является изжога. По результатам многоцентрового исследования МЭГРЕ отмечено, что 46–60% россиян страдают от изжоги [1]. ГЭРБ, к сожалению, не имеет тенденции к саморазрешению – без определенного лечения она самостоятельно не проходит и существенным образом влияет на качество жизни пациента. В связи с этим очень важны своевременная диагностика, комплексное лечение заболевания и профилактика его рецидивов. Терапевты и гастроэнтерологи в первую очередь сталкиваются с пациентами, страдающими ГЭРБ, и определяют рациональный подход к диагностике и методам лечения заболевания.

Основу терапии любой формы ГЭРБ с позиций эффективности, возможности влияния на различные факторы патогенеза, а также безопасности применения должны составлять ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2].

Татьяна Евгеньевна Полунина, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), руководитель Гепатологического центра ЕМС, гастроэнтеролог-гепатолог, отметила, что одним из наиболее эффективных ИПП, применяемых сегодня в клинической практике, является эзомепразол (Нео-зекст®, «Сандоз», Словения / «Салютас Фарма ГмбХ», Германия). Эзомепразол (Нео-зекст®) яв-



ляется S-изомером омепразола, поэтому в меньшей степени подвергается гидроксигированию в печени при участии цитохрома P450 и имеет меньший системный клиренс, чем ИПП, содержащие в своей структуре и R-изомеры. Уменьшение системного клиренса сопровождается увеличением площади под кривой «концентрация – время» и максимальной биодоступности (90%) по сравнению со всеми известными ИПП [3, 4].

Нео-зекст® представляет собой комбинацию оригинальной МУТ технологии и эффективного ИПП эзомепразола. Максимальное количество эзомепразола – действующего вещества препарата Нео-зекст® попадает в системный кровоток в неизменном виде, вследствие чего большее количество ИПП достигает протонных помп париетальных клеток желудка, что способствует лучшему контролю над кислотной продукцией. Индивидуальные различия активности печеночных ферментов практически не влияют на метаболизм Нео-зекст®, что обеспечивает более длительное сохранение высоких концентраций активного вещества в плазме. Нео-зекст® блокирует протонную помпу существенно более активно, чем омепразол, благодаря более высокой концентрации препарата, циркулирующего в сыворотке крови после его приема. Запатентованная МУТ технология препарата Нео-зекст® обеспечивает быстрый и длительный эффект в лечении кислотозависимых заболеваний за счет увеличенной площади контакта действующего вещества со стенками кишечника, а значит, и быстрой скорости всасывания эзомепразола в плазме крови [3–8].

По клинической эффективности Нео-зекст® превосходит омепразол и некоторые другие ИПП, а также обладает благоприятным профилем безопасности. В перекрестном исследовании с 5-ю груп-



М.А. Осадчук, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова

препаратами. Стойкое купирование симптомов ГЭРБ особенно важно для пациента, поскольку они оказывают сильное влияние на повседневную активность и качество сна.

Алексей Андреевич Самсонов, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ, затронул проблему СРК, отметив, что функциональная патология ЖКТ с симптомами со стороны пищевода, желудка (функциональная диспепсия) или кишечника получает все большее распространение по всему миру, являясь одной из основных причин посещения гастроэнтеролога. 79% больных с СРК имеют симптомы ГЭРБ. А.А. Самсонов подчеркнул, что увеличение количества пациентов, получающих неадекватную антихеликобактерную терапию, бесконтрольное использование антибактериальных препаратов в популяции – преимущественно при инфекционных заболеваниях органов дыхания, использование малоэффективных ИПП предыдущих поколений приводят к возникновению приобретенной резистентности к *Helicobacter (H.) pylori*. В связи с этим в качестве схемы первой линии лечения инфекции *H. pylori* принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии: ИПП Нео-зекст® в стандартной дозе 2 р./сут, кларитромицин 500 мг 2 р./сут и амоксициллин 1000 мг 2 р./сут или метронидазол 500 мг 2 р./сут [10].

Михаил Алексеевич Осадчук, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова, осветил проблему канцеропревенции желудка. М.А. Осадчук подчеркнул, что на сегодняшний день рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости и второе – в структуре смертности. 89–93% опухолей любой локализации возникают на фоне хронического воспаления в любом органе, генез которого связан с бактериальной или вирусной инфекцией; в частности, инфекция *H. pylori* является основным фактором риска развития рака желудка. Поэтому эрадикация *H. pylori* – наиболее перспективная стратегия, применяемая с целью снижения частоты развития рака желудка.

Во время мероприятия проводились разборы клинических случаев пациентов с возможностью интерактивного голосования, обсуждения и дискуссии.

**RU1412279559**



А.А. Самсонов, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ

пами лечения ГЭРБ было показано, что эзомепразол 40 мг 1 р./сут обеспечивает более эффективный контроль pH по сравнению с другими ИПП в стандартных дозах [9]. Нео-зекст® – это современный высокоэффективный ИПП, который благодаря метаболическим преимуществам обеспечивает более эффективный и длительный контроль секреции соляной кислоты и исчезновение симптомов рефлюкса по сравнению с другими антисекреторными

### Литература

1. Dent J., ElSerag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 710–717.
2. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 308–328.
3. Abelo A., Andersson T., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Disp.* 2000. Vol. 28. P. 966–972.
4. Hassan-Alin M., Andersson T., Niazi M., Rohss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole (R-O), in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 60. P. 779–784.
5. Horn J., Hodwen C. Review article: similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22 (Suppl. 3). P. 20–24.

6. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole // *Clin. Pharmacokinet.* 2001. Vol. 40. P. 411–426.
7. Andersson T., Bredberg E., Sunzel M. et al. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (PAO) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers, S-omeprazole / esomeprazole (E) and R-omeprazole (R-O) // *Gastroenterol.* 2000. Vol. 118. P. A1210 (Abstract).
8. Patent application title: Multiple Unit Tablets. Publication date: 2009-11-26. Patent application number: 20090291136.
9. Miner P. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. P. 2616–2620.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.* 2012. № 1. С. 87–89.



# Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакотерапии

к.м.н. И.Г. Пахомова, к.м.н. Л.Н. Белоусова

ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## Актуальность

Функциональные нарушения органов пищеварения достаточно широко распространены в популяции во всем мире, среди них особое место занимает синдром раздраженного кишечника (СРК). Эти нарушения – традиционный предмет дискуссии на многих международных и отечественных форумах и конгрессах как по вопросам патогенеза, так и диагностики и лечения.

Во-первых, СРК страдают около 1 млрд жителей планеты, и это число увеличивается. За медицинской помощью обращаются около 12–15% пациентов [1]. Большая часть больных предпочитают не обращаться к врачу и справляться со своими проблемами самостоятельно.

Во-вторых, качество жизни пациентов, страдающих СРК, представляется наиболее низким среди больных с сахарным диабетом, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией [2], что, безусловно, отражается на уровне жизни и работоспособности (страдают в основном лица молодого и среднего возраста). Данный факт подчеркивает и экономическую значимость проблемы, когда стоимость обследования и оказания медицинской помощи больным с СРК оценивается в миллиарды долларов [3].

В-третьих, вопросы эффективности лечения СРК все еще остаются без ответа. Около 60% пациентов, несмотря на проводимое лечение, продолжают испытывать те или иные клинические проявления.

## Определение и диагностические критерии СРК

СРК – функциональное расстройство кишечника, при котором боль или дискомфорт (неприятные ощущения) в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника.

Впервые СРК был описан J. Da Costa в 1871 г. в виде «мукозного энтерита». W. Osler интерпретировал данное страдание как «слизистый колит», подчеркнув его взаимосвязь с истерией и депрессией. Термин «синдром раздраженной толстой кишки» был предложен H. Vockus в 1929 г.

Диагностические критерии СРК впервые были сформулированы A.P. Manning в 1978 г., получив в последующем название «критерии Мэннинга», в дальнейшем они послужили основой для разработки Международной рабочей группой по изучению функциональной патологии ЖКТ во главе с профессором D.A. Drossman рекомендаций постановки диагноза СРК («Римские критерии СРК I», 1988 г.). В ноябре 1999 г. в Риме (Италия) во время VII Европейской гастроэн-

терологической недели первые критерии были пересмотрены и приняты «Римские критерии СРК II» [4], а в 2006 г. в Лос-Анджелесе – «Римские критерии III» (табл. 1) [1].

СРК в соответствии с последними «Римскими критериями III» определяется как функциональные гастроинтестинальные нарушения, характеризующиеся абдоминальной болью и изменениями кишечных функций без специфической, присущей только ему, органической патологии. Основные положения, согласно «Римским критериям III», касаются изменения временных критериев (продолжительности клинических проявлений) и классификационных категорий, унифицированы диагностические критерии. Так, временные критерии сокращены, СРК определяется как «рецидивирующая боль или дискомфорт в животе по крайней мере 3 дня/мес., связанная с 2 или более симптомами, на протяжении 6 мес.». В качестве объективного критерия рекомендовано использование Бристольской шкалы кала (рис. 1). Синдром функцио-



Таблица 1. Диагностические критерии СРК. Римский консенсус III, 2006

Рецидивирующая боль в животе*
По крайней мере 3 дня/мес. за последние 3 мес., связанная с 2 или более из нижеследующих признаков: – улучшение после дефекации; – начало связано с изменением частоты стула; – начало связано с изменением формы стула
Дополнительные симптомы
– патологическая частота стула ([a] <3 р./нед. или [b] >3 р./сут); – патологическая форма стула ([c] комковатый/твердый стул или [d] жидкий/водянистый стул); – [e] натуживание при дефекации; – [f] императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие
<i>Примечание:</i> * – дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль

нальной абдоминальной боли выделен в самостоятельную категорию, добавлен неспецифический вариант СРК.

## Классификация СРК

F. Weber и R. McCallum в 1992 г. предложили клиническую классификацию, согласно которой в соответствии с доминирующим симптомом заболевания выделяют 3 его основных варианта:

- 1) с преобладанием болей в животе и метеоризмом;
- 2) с преобладанием диареи;
- 3) с преобладанием запоров.

В то же время, выделить ведущий синдром зачастую бывает сложно в связи с тем, что отмечается трансформация одной клинической формы в другую.

Согласно рекомендациям Римского консенсуса III, при постановке диагноза СРК лучше ориентироваться не на частоту стула, а на его тип по Бристольской шкале. При этом типы 1 и 2 характерны для запора, а типы 6 и 7 – для диареи. Это предложение вполне логично, поскольку вид (форма) стула лучше отражает моторику кишечника.

### В этой связи выделяют 4 типа СРК:

- 1) СРК-С – вариант с запором (частота твердого/шероховатого стула >25% кишечного транзита и мягкого/водянистого – <25%);
- 2) СРК-D – вариант с диареей (частота мягкого/водянистого стула >25% кишечного транзита и твердого/шероховатого <25%);
- 3) СРК-M – смешанный вариант (частота твердого/шероховатого и мягкого/водянистого стула >25% кишечного транзита);
- 4) СРК-U – перемежающийся (альтернирующий) вариант (имеющиеся расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых 3-х вариантов СРК).

Кроме того, диагноз СРК имеет код в МКБ-10:

K58. СРК.

K58.0. СРК с диареей.

K58.9. СРК без диареи.

K59. Другие функциональные кишечные нарушения.

K59.0. Запор.

K59.1. Функциональная диарея.

K59.2. Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицированная в других рубриках.

K59.8. Другие уточненные функциональные кишечные нарушения.

K59.9. Функциональное нарушение кишечника неуточненное.

## Этиопатогенетические аспекты СРК

Согласно современным представлениям, СРК представляет собой биопсихосоциальное заболевание, в развитии которого важную роль играют как личностные особенности пациента, так и предрасполагающие факторы. Доказано, что манифестация данного страдания напрямую зависит от наличия стрессовых ситуаций в жизни пациента, которые могут быть перенесены еще в детстве, возникнуть за несколько недель или месяцев до начала

заболевания или принять хронический характер на протяжении длительного периода времени [3].

Гастроинтестинальный тракт находится под влиянием многих регуляторных систем, таких как ЦНС, периферическая нервная система (симпатическая и парасимпатическая), энтеральная нервная система (ЭНС), а также нейротрансмиттеров. Сбой в процессе взаимодействия данных систем может привести к нарушению двигательной активности и чувствительности (висцеральная гипералгезия) ЖКТ в виде [5]:

1) изменения восприятия боли (снижение порога болевой чувствительности или более интенсивные ощущения боли при нормальном пороге восприятия);

2) изменения двигательной активности кишечника (повышенная чувствительность воспринимающего аппарата кишечника в ответ на нормальный стимул к сокращению отвечает гиперкинетической реакцией, либо при нормальной чувствительности – гиперкинетический ответ).

Кроме того, в регуляции моторики и секреции кишки (и развитии симптомов СРК) важную роль играют опиоидные пептиды, кишечные гормоны, биологически активные вещества, короткоцепочечные жирные кислоты. Так, серотонин, обладая свойствами гормона и нейротрансмиттера, влияет на функции кишечника, непосредственно взаимодействуя с серотониновыми 5HT-рецепторами энтероцитов. В настоящее время выделено 7 типов и более 28 подтипов данных рецепторов, среди которых 5 идентифицировано в ЖКТ. Известно, что 95% серотонина локализовано в кишечнике и накапливается в гранулах энтерохромаффинных клеток, при помощи которых осуществляется непрерывный обмен информацией о показателях гомеостаза в просвете кишечника между ЭНС и ЦНС [6]. У пациентов с СРК серотонин (5-HT)-сигнальная система находится в состоянии дисбаланса (рис. 2).

При этом увеличение концентрации серотонина в сыворотке крови наблюдается в случае диарейного варианта, а снижение уровня – варианта, который сопровождается запором [7].

В последние годы отдельно рассматривается постинфекционная форма заболевания. В исследованиях, посвященных изучению функциональных расстройств, было определено, что постинфекционная форма составляет в среднем



от 6 до 17% среди всех случаев СРК и от 7 до 33% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, страдают впоследствии от симптомов заболевания [3]. В патогенезе постинфекционной формы СРК значимая роль принадлежит бактериальной обсемененности тонкой кишки, а также повреждению ЭНС антигенами острых кишечных инфекций на фоне снижения иммунной защиты организма, что сопровождается повышенной экспрессией некоторых цитокинов, включая интерлейкин-1 и -6. Кроме того, стрессовые факторы способны увеличивать воспалительную реакцию на обычные стимулы, такие как пища или легкие инфекции.

## Диагностика СРК

Постановка диагноза любого функционального заболевания, в т. ч. СРК, – задача для врача общетерапевтического звена непростая. Во-первых, данный диагноз – это диагноз исключения, который надо уметь поставить, обладая достаточными знаниями. Во-вторых, для полноценного обследования пациента необходимо иметь соответствующие диагностические возможности.

Алгоритм постановки диагноза СРК состоит из целого ряда мероприятий, направленных на исключение воспалительных, инфекционных или паразитарных заболеваний кишечника, а также опухолевой патологии (табл. 2), и включает:

- сбор анамнеза, объективный осмотр;
- исключение тревожных симптомов («красных флагов») и психических заболеваний;
- пальцевое ректальное исследование;
- клинический и биохимический (для оценки функционального состояния печени) анализ крови, анализ кала (яйца паразитов, атипичные клетки, скрытая кровь, дисбиоз), анализ мочи;
- лактозный дыхательный тест;
- определение маркеров воспаления в толстой кишке (кальпротектин);
- ирригоскопию, ректороманоскопию, колоноскопию с биопсией;
- эзофагогастродуоденоскопию;

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- исследование функции щитовидной железы;
- консультацию необходимых специалистов.

Перечень симптомов тревоги определен в Римских критериях III (табл. 3).

Учитывая психологические аспекты патогенеза СРК, при необходимости пациент должен получить консультацию психолога или психиатра.

Алгоритм диагностики СРК можно представить в виде 4 этапов (табл. 4).

## Лечение СРК

Подход к лечению функциональных расстройств, в частности СРК, достаточно сложен. Несмотря на проведение многочисленных клинических исследований, разработать эффективную длительную терапию СРК не удастся, что, возможно, объясняется сложностью патофизиологических механизмов данного страдания, а также индивидуальными особенностями пациентов и их психологической составляющей.

Вместе с тем, фармакологическая коррекция СРК предусматривает использование как стандартных (спазмолити-

**Таблица 3. Симптомы тревоги («red flags») при СРК**

<b>Жалобы и анамнез:</b>	
–	немотивированная потеря массы тела;
–	развитие симптомов впервые в пожилом возрасте;
–	ночная симптоматика;
–	постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ;
–	отягощенная наследственность по колоректальному раку или воспалительным заболеваниям кишечника
<b>Физикальное обследование:</b>	
–	наличие лихорадки;
–	изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия)
<b>Лабораторные показатели:</b>	
–	наличие крови в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ;
–	изменения в биохимическом анализе крови

**Таблица 2. Дифференциальная диагностика СРК**

СРК	Воспалительное заболевание кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)
Лактазная недостаточность	Мальабсорбция (панкреатит, целиакия)
Прием лекарств (слабительные, Mg-содержащие антациды)	Метаболические расстройства (диабет, тиреотоксикоз)
Дивертикулярная болезнь	Гормон-продуцирующие опухоли
Психическое заболевание (депрессия)	Рак кишечника
Паразитоз	
Бактериальная инфекция	

**Таблица 4. Этапы диагностики СРК**




<b>Этапы диагностики</b>	<b>Диагностические мероприятия</b>
I. Предварительный диагноз с выделением доминирующего симптома: боль, запоры, диарея	Оценка жалоб больного соответственно Римским критериям III. Выделение варианта заболевания
II. Исключение органического заболевания	Весь спектр необходимых лабораторных и инструментальных методов диагностики
III. Первичный курс лечения (продолжительностью не менее 3–6 нед.)	Нормализация диеты и образа жизни, терапия основных симптомов заболевания
IV. Пересмотр диагноза	При эффективности лечения ставится окончательный диагноз СРК. При неэффективности терапии проводятся дополнительные диагностические тесты



# Иберогаст®

**Уникальный<sup>1</sup> растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A<sup>2</sup>) для многоцелевой терапии синдрома раздражённого кишечника<sup>3</sup>**

Благодаря направленному действию на гладкую мускулатуру ЖКТ Иберогаст:

-  **Расслабляет и/или тонизирует участки кишечника с нарушенной моторикой**
-  **Уменьшает основные симптомы СРК - спастические боли, чередование запоров и диареи<sup>4</sup>**
-  **Начинает действовать уже через 15 минут<sup>5</sup>**



1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты.

По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 5 мая 2014 г.

2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGVS 2005 - Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12: 2005

3. Klein-Galczinsky C, Sassini I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаст в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракт) 1999, 125: (стр. 25)

4. Holtmann G, Adam B, Vinson B. – Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета 2004, N. 154, 21-22

5. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника Bettina R. Vinson, Gerald Holtmann. Vinson 2013 Гастроэнтерология 144\_Стр. 682 MO 1881

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ®

**Торговое название** Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название.** Лекарственная форма. Капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** *Фармакодинамика.* Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетиическое действие. В эксперименте *in vitro* ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукотективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) - (из-за недостаточности клинических данных).

**Способ применения и дозы.** Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

## Информация для медицинских и фармацевтических работников



ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел: (495) 231-12-00, факс: (495) 231-12-02

ки, антидепрессанты, слабительные, антидиарейные препараты, агонисты и антагонисты рецепторов серотонина), так и альтернативных (антибиотики, пробиотики) методов лечения с учетом преобладания тех или иных симптомов.

Основными препаратами, используемыми с целью купирования болевого синдрома, являются спазмолитики (табл. 5) [8]. Препаратами выбора могут быть мебеверин и гиосцина бутилбромид, обладающие наибольшей доказательной базой в лечении СРК.

Важно подчеркнуть, что спазмолитики играют ведущую роль и в нормализации моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, а также акта дефекации. Вместе с тем, в терапии СРК для коррекции моторно-эвакуаторных расстройств могут применяться прокинетики (домперидон и др.), реализующие свой эффект через допаминовые рецепторы, регуляторы моторики кишечника (полный агонист периферических опиоидных рецепторов тримебутин и др.).

При наличии у пациентов метеоризма применяются пеногасители (симетикон и др.). Согласно результатам клинических исследований, хорошую эффективность по сравнению с плацебо в снижении газообразования и вздутия живота, уменьшении абдоминальной боли, улучшении общего самочувствия продемонстрировали пробиотики [9, 10]. Особенно актуально назначение пробиотической терапии в лечении постинфекционной формы СРК.

В качестве перспективного метода лечения СРК с учетом взаимосвязи серотонина сыворотки крови и изменений стула рассматривается применение агонистов и антагонистов рецепторов серотонина. Препаратами выбора у взрослых при СРК с диареей являются антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов (алосетрон и силансетрон), а при СРК с запором – агонисты 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов (тегасерод). Вместе с тем, агонисты 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов могут усилить интенсивность болевого синдрома, в связи с чем указанные препараты не рекомендованы для использования в педиатрической практике.

Кроме того, важно отметить, что назначаемые лекарственные препараты в терапии СРК не являются уни-

версально эффективными: нередко помогая пациентам в одних случаях, оказываются неэффективными в других. У рефрактерных к лечению пациентов зачастую приходится сочетать препараты с разным механизмом действия. Следовательно, для пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, в частности СРК, необходим поиск лекарств, которые способны оказывать влияние сразу на несколько симптомов заболевания.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке присутствует уникальный растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1А) для многоцелевой терапии СРК – препарат **Иберогаст**<sup>®</sup>, влияющий на серотонинергическую систему ЖКТ. Установлено, что некоторые ингредиенты препарата Иберогаст<sup>®</sup> связываются с серотониновыми рецепторами 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>, оказывая тем самым положительный эффект на симптоматику СРК [11].

В состав препарата Иберогаст<sup>®</sup> входят: экстракт из свежего растения иберийки горькой и сухие экстракты корней дягиля, цветков ромашки, плодов тмина, плодов расторопши, листьев Melissa, листьев мяты перечной, травы чистотела, корней солодки. Из 9 травяных экстрактов, содержащихся в препарате Иберогаст<sup>®</sup>, селективно взаимодействуют с 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторами экстракты травы чистотела и цветков ромашки, с 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторами – корня солодки.

Согласно результатам клинических исследований, эффективность препарата Иберогаст<sup>®</sup> в лечении функциональной диспепсии и СРК сравнима с таковой антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов метоклопрамида и агониста 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов цизаприда [U. Simmen et al., 2006]. При этом Иберогаст<sup>®</sup> продемонстрировал значительно лучший профиль безопасности. Кроме того, препарат ингибирует чувствительность афферентных нейронов кишечника к воздействию механических и химических раздражителей, в т. ч. к действию серотонина, повышая порог висцеральной чувствительности [12]. Вследствие этого регулируется моторика желудка: в проксимальных отделах препарат вызывает продолжительное и обратимое снижение тонуса, а в дистальном существенно повышает фазовую активность и амплитуду сокращений, что способствует нормализации как нарушенной аккомодации, так и сниженной моторной активности или замедленного опорожнения желудка. Снижается висцеральная гиперчувствительность ЖКТ. Препарат способен оказывать гастропротекторное и антисекреторное действие; обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектами.

Следует отметить, что Иберогаст<sup>®</sup> – один из наиболее изученных растительных лекарственных препаратов. Опыт использования его в клинической практике – более 50 лет, а высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными исследованиями.

Таким образом, лекарственный препарат Иберогаст<sup>®</sup> может занять достойные позиции как в варианте монотерапии, так и в комплексном лечении функциональных заболеваний ЖКТ, в т. ч. СРК.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 5. Основные спазмолитические препараты, используемые в клинической практике**

Спазмолитики	Точка приложения
<b>Нейротропные спазмолитики (холинолитики)</b>	
Атропин	Неселективный холинолитик (M <sub>2</sub> +M <sub>3</sub> -рецепторы)
Метопиния йодид	M <sub>3</sub> -M <sub>2</sub> холинолитик
Гиосцина бутилбромид	Преимущественно M <sub>3</sub> -холинолитик направленного действия, дополнительно M <sub>2</sub> и H-холинолитик
<b>Миотропные спазмолитики</b>	
<b>Неселективные</b>	
Дротаверин	Ингибитор фосфодиэстеразы-4
Папаверин	Ингибитор фосфодиэстеразы
<b>Селективные</b>	
Мебеверин	Селективный блокатор натриевых каналов гладкой мускулатуры ЖКТ
Отилония бромид	Селективный блокатор кальциевых каналов
Пинаверия бромид	Селективный блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры кишечника

# Применение иммуотропной терапии в лечении пациента с абсцессом печени (клиническое наблюдение)

Профессор **В.М. Земсков**, к.м.н. **М.Н. Козлова**, **Н.С. Шишкина**,  
профессор **В.А. Вишневский**, к.м.н. **О.И. Андрейцева**, **Я.Я. Гаврилов**

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», Москва

До настоящего времени лечение абсцессов печени, особенно осложненных септическим процессом, представляет собой серьезную проблему, поскольку стало ясно, что применение хирургического лечения в сочетании с антибактериальной терапией является не всегда полностью адекватным подходом. Вместе с тем не вызывает сомнения факт высокой эффективности иммуотропной терапии при данном виде патологии.

**Пациент С., 37 лет**, поступил в Институт хирургии им. А.В. Вишневского 24.10.14 г. с диагнозом: абсцесс правой доли печени. По данным анамнеза, в августе 2012 г. получил тупую травму живота в автоаварии, после чего стал отмечать боли в правой половине живота и спине. За медицинской помощью не обращался. С 04.10.14 г. отметил повышение температуры тела до 38,9°C. 14.10.14 г. был госпитализирован в один из московских стационаров с подозрением на пневмонию. При обследовании данных, свидетельствующих о наличии пневмонии, не выявлено. 17.10.14 г. при УЗИ органов брюшной полости обнаружен абсцесс в 7-м сегменте печени диаметром около 11 см. 17.10.14 г. выполнена пункция абсцесса под УЗ-контролем, получено 80 мл геморрагического отделяемого с гноем (роста аэробной микрофлоры не выявлено, анализ на анаэробную флору не выполнялся). Проводилась симптоматическая терапия, в т. ч. антибактериальная. Состояние больного ухудшалось.

22.10.14 г. при МСКТ – картина абсцесса печени диаметром до 15 см. 23.10.14 г. выполнено дренирование абсцесса 7-го сегмента печени под УЗ-контролем, получено 500 мл гнойно-геморрагического отделяемого с мелкими сгустками и некротическими тканями. 24.10.14 г. госпитализирован в Институт хирургии им. А.В. Вишневского.

Отмечалась гектическая температура, эндогенная интоксикация (пульс 110–125 уд./мин, частота дыхания – 30–32 в мин). За сутки до поступления уровень С-реактивного протеина (СРП) составил 126 мг/л.

24.10.14 г. (в день поступления) УЗИ брюшной полости: при исследовании в проекции 6, 7, 8 сегментов печени визуализируется зона разрежения паренхимы с наличием сливающихся между собой полостей, там же визуализируются фрагменты дренажа. Учитывая размеры абсцесса и сохраняющееся густое содержимое в его полости, решено установить дополнительный дренаж для налаживания промывной системы. Через прикрывающий слой паренхимы печени в полость абсцесса установлен дренаж 12 Fr. Выполнена санация абсцесса через два дренажа с

отмыванием 400 мл густого гнойного содержимого с посевом на микрофлору. Дренаж фиксирован. Появления свободной жидкости и скоплений по ходу трассы не выявлено.

При микробиологическом исследовании выделены патогенные анаэробные бактерии *Prevotella melaninogenica* от 24.10.14 г.

Антибактериальная терапия: цефоперазон + сульбактам 2,0×2 р./сут, в/в, флуконазол 150 мг×3 р./сут, в/в – без клинического эффекта.

Состояние оставалось тяжелым, пациент находился на лечении в реанимационном отделении. Через 2 сут после поступления был выставлен клинический диагноз: сепсис. 25.10.14 г. при контрольном УЗИ печени: в проекции дренированного абсцесса печени сохраняются зоны с густой жидкостью (рис. 1).

Состояние не улучшалось. На контрольном УЗИ печени 28.10.14 г. при исследовании в полости малого таза выявлено небольшое количество свободной жидкости. Объем жидкостной составляющей в абсцессе по сравнению с 25.10.14 г. уменьшился, однако подкапсульно в задних сегментах печени сохраняются его недренируемые участки.

В наддренируемую зону установлен многофункциональный дренажный катетер Dawson-Muller 12 Fr с получением 20 мл густого гноя. При дальнейшем промывании установлена связь с другими дренажами.



Рис. 1. Абсцесс правой доли печени



Проводилось ежедневное чрездренажное промывание полости абсцесса с эвакуацией большого количества гноя с гемморрагическим компонентом и секвестрами печеночной ткани. На 5-е сут от поступления уровень СРП уже достиг 268 мг/л, а на 6-е сут состояние пациента осложнилось развитием двусторонней нижнедолевой пневмонии, что подтверждено данными компьютерной томографии.

25.10.14 г. назначено: имипенем 1,0×2 р./сут, в/в, ванкомицин 1,0×2 р./сут, в/в, флуконазол 150 мг×3 р./сут, в/в; 31.10.14 г. к антибактериальной терапии добавлен препарат рифаксимин 200 мг×3 р./сут внутрь. На этом фоне сохранялась гипертермия 38–39°C.

Посевы крови от 25.10.14 и 28.10.14 г. – роста микрофлоры не выявлено.

25.10.14 г. пациент пожаловался на наличие алой крови в кале. В экстренном порядке выполнена ЭГДС: признаков кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявлено: очаговый гастрит, недостаточность кардии.

Пациенту выполнена тотальная колоноскопия: в области печеночного изгиба ободочной кишки отмечается протяженный участок слизистой с признаками воспалительно-некротических изменений протяженностью до 10 см. Слизистая на данном участке тусклая, рыхлая, серого цвета, местами покрыта налетом фибрина, с признаками диффузного продолжающегося кровотечения. Выполнена остановка кровотечения из участков кровоточащей измененной слизистой в области печеночного изгиба методом склерозирования. При контрольном осмотре в водной фазе признаков продолжающегося кровотечения нет.

С целью исключения кровотечения из ветвей верхней брыжеечной артерии и ветвей чревного ствола пациенту выполнена ангиография брюшной аорты, селективная целиакография, мезентерикография: данных, свидетельствующих об артериальном кровотечении из бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, не получено.

Через 1 сут после поступления клинический анализ крови выявил лейкоцитоз в 28 млрд/л, со сдвигом формулы крови

влево, появлением миелоцитов и юных форм, лимфопении, высокой СОЭ. С этого же периода пациенту была назначена антибактериальная и иммуотропная терапия – он стал получать антибиотики: 1-й курс – имипенем + ванкомицин; далее 2-й курс – меропенем + линезолид; антиоксиданты – меглюмина натрия сукцинат по 400 мл в/в капельно, иммуотропные препараты – в/м имунофан по 1 мл 0,005% раствора на протяжении 3-х сут.

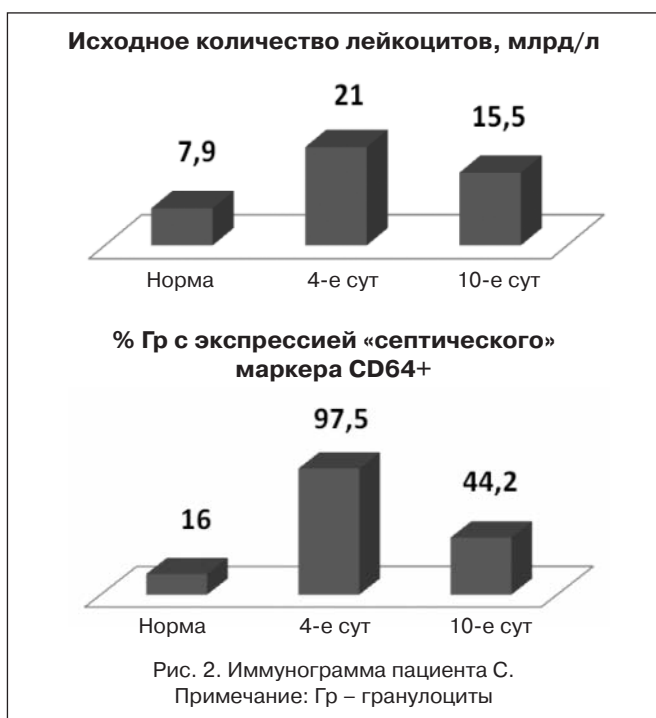
Учитывая сохраняющуюся гипертермию, 01.11.14 г. антибактериальная терапия изменена: меропенем 1,0×3 р./сут, в/в, линезолид 600 мг×2 р./сут, в/в, флуконазол 200 мг×2 р./сут, в/в.

С 01.11.14 г. отмечено постепенное снижение гипертермии в вечернее время суток с нормализацией температуры тела к 05.11.14 г.

На 4-е сут после поступления (и 3-и сут после проведения иммуотерапии) был выполнен иммунный анализ (рис. 2), который выявил резкий лейкоцитоз и возрастание содержания гранулоцитов с экспрессией «септического маркера» (наше условное обозначение высокоаффинного рецептора Fcγ).

Одновременно с этим (рис. 3) отмечалось увеличение всех индексов эндогенной интоксикации – ИС, ИСЛК и ЛИИ до «терминального» уровня, сильнейший сдвиг формулы крови влево с появлением миелоцитов и юных форм, развитием глубочайшей лимфопении, дефицита лимфоцитов с экспрессией интегрина молекул адгезии, Mac-1 и рецепторов ИЛ-2 и моноцитов с экспрессией HLA-DR молекул, являющихся патогномичным маркером воспалительного процесса.

Все эти изменения позволили нам поставить иммунный диагноз септического процесса. Они также свидетельствовали, что короткий курс использованной иммуотропной и антибактериальной терапии оказался недостаточным для полного купирования инфекционно-воспалительного процесса. По этой причине курс терапии был продолжен суммарно до 14 сут (меглюмина натрия сукцинат 400 мл №5 + имунофан 1 мл №14 + габриглобин 150 мл в/в капельно на 6–8 сут от начала иммуотерапии), на протяжении которых (естественно, при применении других методов лечения) состояние пациента постепен-



но улучшалось, снижалась температура, а также выраженность инфекционно-воспалительного процесса и т. д.

Через 10 дней на фоне проводимой иммунотерапии (18-е сут после поступления) был выполнен повторный анализ иммунного статуса. Состояние пациента в этот период значительно улучшилось.

Исследование иммунного статуса выявило, что произошло заметное улучшение состояния иммунной системы – лейкоци-

тоз и содержание гранулоцитов с экспрессией «септического маркера» CD64 (рис. 4) значительно снизились, но еще не достигли нормального уровня, эндогенная интоксикация, сдвиг формулы крови влево, как и миелоциты и юные формы, полностью нормализовались (рис. 3). Исчезли общая лимфопения, глубокий дефицит лимфоцитов с экспрессией интегриновых молекул адгезии Mac-1 и рецепторов ИЛ-2, моноцитов с экспрессией HLA-DR-антигенов. Эти изменения отражают восстановление клеточного звена иммунитета, адгезионных и миграционных свойств лимфоидных клеток, устранение гиперактивации лимфоцитов и фагоцитарных клеток, резкое уменьшение интенсивности инфекционно-воспалительного процесса.

Представленные данные полностью совпали с клиническими: к моменту анализа иммунного статуса (18-е сут после поступления) состояние пациента оценивается как удовлетворительное, отмечается положительная динамика клинико-лабораторного течения, прекращено промывание полости абсцесса из-за отсутствия гноя, что также подтверждено данными фистулографии (рис. 4), пневмония разрешилась, температура нормализовалась.

Подводя итоги, нужно отметить, что результативность лечения пациента, безусловно, зависела от комплексного подхода: хирургического и консервативного, в т. ч. с применением комбинированной иммунотропной терапии. Иммунный анализ и иммунотропная терапия оказались важным дополнительным звеном диагностики и лечения.



Рис. 4. Остаточная полость абсцесса печени (18-е сут комбинированного лечения)



Центральный  
научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии

## 41-я Научная сессия ЦНИИГ «Расширяя границы»

5-6 марта 2015 г

### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Сессии

- Современная гастроэнтерология
- Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных с заболеваниями пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени
- Профилактика и выявление онкологической патологии органов пищеварения
- Дискуссии и круглые столы с экспертами

[gastrosession.ru](http://gastrosession.ru)

[гастросессия.рф](http://гастросессия.рф)



Московский  
клинический  
научный центр

# Вечно актуальная проблема запора

Профессор **М.Ф. Осипенко**<sup>1</sup>, к.м.н. **Е.В. Шрайнер**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ИХБФМ СО РАН, «Центр новых медицинских технологий», Новосибирск

**В** настоящее время существует несколько определений запора. Проанализировав разные дефиниции этого состояния, можно сказать, что основными его проявлениями являются следующие симптомы: уменьшение числа дефекаций менее чем до 3-х в неделю, длительный период натуживания (более 25% времени дефекации), наличие плотного комковидной формы стула (I или II типы по Бристольской шкале), ощущение обструкции кишечника или неполного его опорожнения, применение мануальных пособий для облегчения дефекации [1–4]. Несмотря на то, что запор не несет в себе угрозу для жизни, он значительно снижает ее качество и может вызвать дивертикулярную болезнь, заболевания прямой кишки: пролапс прямой кишки, анальные трещины, расширение геморроидальных вен, энкопрез, лаксативную болезнь вследствие передозировки слабительных препаратов.

Последние исследования показали увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в пожилом возрасте при наличии запора. Так, при обследовании 73 047 женщин в постменопаузе при наличии среднетяжелых и тяжелых запоров число сердечно-сосудистых событий составило соответственно 14,2 и 19,1 на 1000 лиц в год, в то время как у женщин без запоров – 9,6 на 1000 лиц в год. Тяжелые запоры увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 23% (HR 1,28; 95% CI: 1,08; 1,53), а умеренные – в 1,13 раза (95% CI: 1,03; 1,24) [5, 6].

**Существует несколько мифов относительно запоров, которые на настоящий момент удалось опровергнуть [7]:**

- Более активные в физическом плане люди менее склонны к запорам. У пожилых, гиподинамичных и страдающих депрессией запоры могут формироваться, но причина в данном случае комплексная. Чрезмерная физическая активность, например бег на марафонские дистанции, отрицательно сказывается на моторной функции кишечника.

- Привыкание к легким слабительным средствам не происходит – ни на уровне рецепторов кишки, ни головного мозга. Связи между легкими слабительными и повышенным риском развития колоректального рака нет. Подобные препараты не могут быть средством снижения веса.

- Диета с низким содержанием растительных волокон не может быть причиной хронического запора. Хотя многим пациентам такое питание может пойти на пользу, в тяжелых случаях дополнительное введение грубой клетчатки только усугубляет клинику. Ограничивающим фактором для волокон клетчатки может быть избыток газов, образующийся при ее переваривании и, как следствие, метеоризм.

- Если нет признаков дегидратации, избыточное потребление жидкости не является методом лечения запоров.

В ряде случаев запор может носить вторичный характер. Причины его весьма многообразны (табл. 1).

**Среди наиболее распространенных лекарственных средств, вызывающих запоры, выделяют следующие группы [8]:**

- антипаркинсонические (антихолинергические, допаминергические);
- антациды (содержащие гидроксид алюминия или карбонат кальция);
- спазмолитики;
- антидепрессанты (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина);
- нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, ибупрофен);
- анальгетики (кодеин, морфин и его производные);
- ингибиторы протонной помпы;
- гастропротекторы;
- противоэпилептические препараты (этосуксимид и др.);
- антигипертензивные (β-блокаторы – атенолол; антагонисты кальция – нифедипин; антиадренергические препараты центрального действия – клонидин; антагонисты ангиотензина II – лозартан; ингибиторы АПФ – каптоприл);
- противотуберкулезные средства (изониазид);

**Таблица 1. Патогенез запора**

Тип запора	Патогенез
Алиментарный (уменьшение объема)	– Нарушение водного баланса (повышение внекишечной потери воды, уменьшение потребления воды), голодание, уменьшение потребления пищевых волокон
Механический	– Непроходимость кишечника (сдавление кишечника, внутрстеночная и внутрипросветная обструкция, стриктуры кишки)
Гипо- и дискинетический	– Аномалии развития (долихоколон, болезнь Гиршпрунга, мегаколон) – Болезни периферической нервной системы (склеродермия, эндокринопатии, автономная нейропатия, болезнь Паркинсона) – Психогенные (тревога, депрессия, пищевые аддикции) – Метаболические расстройства (гипотиреоз, гиперкальциемия, гиперпаратиреозидит, сахарный диабет) – Лекарства – Нарушение дефекационного рефлекса – Идиопатический запор – Дисхезия (вследствие трещин, геморроя)



- антибиотики (цефалоспорины);
- витамин D<sub>3</sub>;
- системные противогрибковые средства (кетоназол);
- нейролептики;
- препараты железа (соединения Fe<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup>);
- противокашлевые препараты (кодеин и его производные);
- гестагены (аллилэстренол, медрогестон);
- диуретики (амилорид хлористоводородный, тора-семид, салуретики).

Абсолютно очевидно, что при обнаружении приема такого препарата необходимо предпринять попытку его отмены или замены. Если это удастся, то существует большая вероятность, что запор будет устранен. Однако даже если выявлен лекарственный препарат как наиболее вероятная причина запора, не всегда возможно его легко отменить. Так, иллюстрацией подобной ситуации может быть следующий клинический случай.

**Больная С., 35 лет**, предъявляла жалобы на запоры (твердый кал, натуживание при дефекации). Из анамнеза известно, что данные жалобы появились около года назад, хотя и ранее отмечала задержку стула в непривычной обстановке – гостях, командировке.

Около 1,5 лет регулярно получает лечение у невролога по поводу остеохондроза грудного и шейного отдела позвоночника, цефалгий в виде эторикоксиба и омепразола 20 мг, веноotonиков и вазодилататоров, мануальной терапии и массажа. При осмотре не выявлено никаких патологических изменений. Общий анализ крови, мочи, копрограмма, кал на скрытую кровь – без патологии. При проведении ирригографии выявлена долихосигма. УЗИ органов брюшной полости – без патологических изменений.

Был поставлен диагноз: Запор сочетанного генеза (долихосигма + медикаментозный, вероятно). Остеохондроз позвоночника, цефалгический синдром.

Даны рекомендации по коррекции образа жизни, режима питания (включение в рацион достаточного количества овощей, фруктов (до 450 г в сутки)), повышению двигательной активности до 40 мин в день, употреблению жидкости не менее 1,5–2 л в сутки; медикаментозно произведена замена ИПП с омепразола на рабепразол 10 мг, на 4 нед. назначен прием макрогола 10 г с последующей отменой и использованием по требованию.

Идиопатическое расширение и/или удлинение ободочной кишки – мега- и долихоколон, является благоприятным фоном, на котором при определенном стечении внешних и внутренних факторов возникают нарушения функции толстой кишки, проявляющиеся замедлением пассажа по толстой кишке и абдоминальными болями. К внутренним факторам (генетически детерминированным) от-

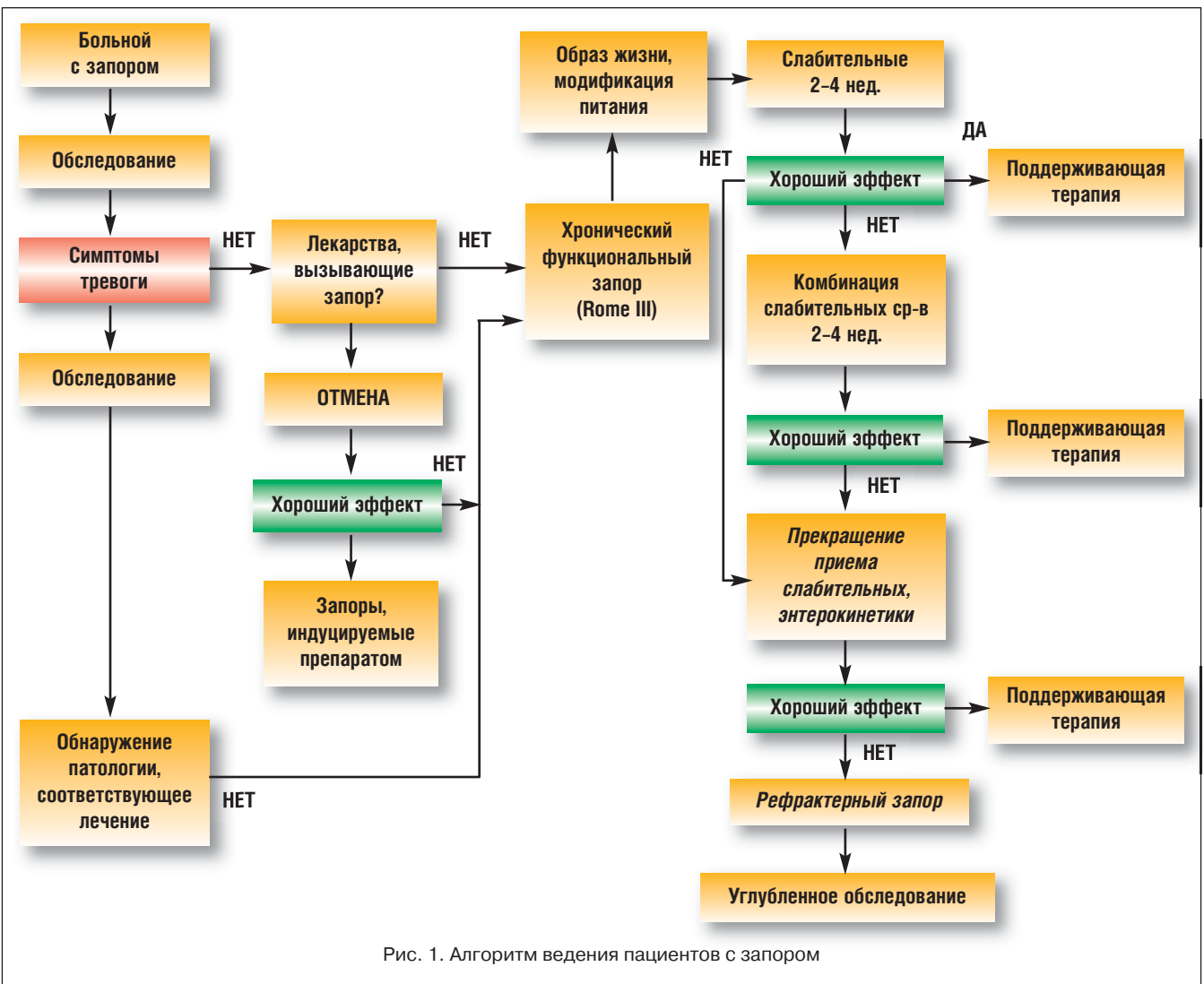


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с запором

носятся конституциональные особенности и признаки синдрома дисплазии соединительной ткани. К внешним факторам – неуренное время дефекации, стрессовые ситуации в жизни, операции на брюшной полости. Риск запора при мега- и долихоколоне возрастает в 11 раз (OR 11,6; 95% CI 7,66– 17,43; p=0,00001) [9–11].

Современный подход, или алгоритм ведения пациентов с данным симптомокомплексом, который предлагается ведущими европейскими гастроэнтерологами, представлен на рисунке 1 [2]. Мы должны совершенно четко понимать, что диагноз запора как такового ставится анамнестически на основании совокупности вышеперечисленных симптомов. Для постановки диагноза запора необходимо выявить наличие хотя бы двух из типичных для запора симптомов, для чего применяется обычный метод расспроса. При этом наиболее частыми проявлениями данного страдания являются натуживание (81%), твердый стул (72%), чувство неполного опорожнения кишечника (54%) [12, 13].

Важным аспектом в постановке диагноза является оценка выявления именно хронического запора, который в отличие от эпизодического имеет длительность более 3 мес. и теряет связь с изменением характера питания, снижением физической активности и т. д.

Помимо общеклинического исследования важным является осмотр перианальной области с пальпацией прямой кишки для выявления перианальных изменений, выпадения прямой кишки, опущения промежности, а также для исключения объемных процессов прямой кишки и ректоцеле.

Запор может быть составляющим в симптомокомплексе синдрома раздраженного кишечника (СРК). Основным критерием данного диагноза является абдоминальная боль или абдоминальный дискомфорт, ассоциированный с дефекацией и/или изменением частоты и/или формы стула.

Следующий вопрос или следующая задача, которая стоит перед нами, – она всегда стоит, и особенно остро перед гастроэнтерологами, – имеются или нет симптомы тревоги (рис. 2). Именно от наличия или отсутствия симптомов тревоги зависит дальнейшая тактика врача. Наличие симптомов тревоги является показанием для проведения детальных визуализирующих обследований желудочно-кишечного тракта, включая колоноскопию.

Обследование кишечника требуется и больным в возрасте 50 лет и старше для скрининга колоректального рака в связи с увеличением риска его возникновения в дан-

ной возрастной группе. В случае обнаружения органического заболевания, вызвавшего симптомы тревоги, проводятся дальнейшие необходимые обследования и лечение. Но само по себе наличие хронического запора не связано с повышенным риском развития злокачественной опухоли толстой кишки [14].

Необходимо помнить, что даже выявление причины не всегда дает возможность устранить запор, т. к. причина не некупируема.

### Дифференциальная диагностика

В соответствии с международными критериями, запор вследствие гипокинезии кишки следует дифференцировать от затрудненной дефекации вследствие дисфункции тазового дна. Для этого применяют аноректальную манометрию, цефекографию и электромиографию. Пациентам с дисфункцией тазового дна могут помочь специальные упражнения, направленные на укрепление его мышц, методики обратной связи. Хирургическое лечение показано лишь больным с запором, связанным с замедленным транзитом при отсутствии нервно-мышечных нарушений тазового дна.

СРК у лиц старше 50 лет является диагнозом исключения, поэтому следует проводить его дифференциальную диагностику с органическими заболеваниями. Для СРК наиболее характерны следующие особенности [15–17]: страдают заболеванием преимущественно женщины молодого и среднего возраста, которые отмечают длительное течение заболевания со значительной вариабельностью симптомов (например, мигрирование боли и изменения ее интенсивности на протяжении суток), зависимость их от стрессовых факторов в большей степени, чем от характера пищи, а также наличие функциональных нарушений разного рода (головная боль по типу мигрени, ощущение «кома» при глотании, неудовлетворенность вдохом, вазоспастические реакции, учащенное мочеиспускание и др.). Характерно, что симптомы не приводят к нарушению сна, т. е. ни боли в животе, ни нарушения стула не возникают во время сна и не нарушают его. В то же время органическая патология не коррелирует с определенным возрастом и полом, характеризуется монотонностью проявлений, слабой зависимостью от психогенных влияний, присоединением снижения массы тела и нарушений ночного сна, патологией отправления.

### Лечение

После постановки диагноза разрабатывается стратегия лечения [1–3]. Безусловно, основой терапии является коррекция образа жизни и питания. Для этого необходимо уменьшить прием триггерных продуктов (кофе, алкоголь, сорбитол, цитрусовые, сладкие сиропы); увеличить потребление пищевых волокон до 450–500 г в сутки в виде овощей, фруктов, потребление жидкости – до 1,5–2 л в сутки. Также следует увеличить объем физической нагрузки – не менее 30 мин быстрой ходьбы ежедневно или плавания 40 мин 3 раза в неделю. Важным моментом является также культура дефекации, к которой относится и своевременное опорожнение кишечника без игнорирования позывов к дефекации. Необходимо также иметь в виду, что продукты, содержащие танин, так же, как и теплые, вязкие блюда, замедляют перистальтику.

#### Симптомы тревоги:

- Потеря массы тела.
- Лихорадка.
- Начало симптомов после 50 лет.
- Наличие у родственников злокачественных опухолей ЖКТ.
- Кишечное кровотечение.
- Положительный тест на скрытую кровь.
- Изменения со стороны крови: анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ.
- Изменение со стороны биохимических показателей крови.

Рис. 2. Симптомы, требующие проведения детального обследования

**Выработка или восстановление рефлекса дефекации включают в себя [18]:**

- до утреннего туалета – самомассаж живота и упражнения с напряжением брюшного пресса;
- употребление перед завтраком 200 мл газированного напитка или фруктового сока;
- посещение туалета в одно и то же время, желательное в утренние часы (после достаточного по объему завтрака, необходимого для активации гастроцекального рефлекса);
- наличие комфортного туалета;
- принятие для дефекации физиологической позы (с подтянутыми коленями, ноги на невысокой скамеечке);
- дефекация без спешки и внешних помех (регулярное подавление позыва к дефекации, связанное с утренней спешкой или нежеланием опраться в некомфортном общественном туалете, трансформируется в привычные запоры).

Наиболее широко на рынке представлены препараты, относящиеся к типичным слабительным, которые являются препаратами первой линии в лечении пациентов с СРК. Так, объемные, балластные слабительные (отруби, плоды подорожника, семена льна, препараты целлюлозы) трудно перевариваются, почти не всасываются, набухают и за счет увеличения в объеме вызывают повышение давления в просвете кишки и механическую стимуляцию перистальтики. Подтверждена эффективность гидрофильного муциллоида псиллиума (экстракт шелухи семян подорожника яйцевидного), который назначается в дозе 4–5 г от 3 до 6 р./сут (УД 2А СР В) [19]. Проведение терапии требует адекватного приема жидкости – не менее 100–200 мл на каждый прием препарата. Эффект от назначения пищевых волокон следует оценивать не ранее чем через 2–4 нед. от начала приема.

Осмотические препараты, классическим примером которых является макрогол, взаимодействуя с водой, увеличивают объем внутрипросветного содержимого в кишечнике, тем самым стимулируя перистальтику. Более сложный механизм действия имеют неадсорбируемые олиго- и дисахариды (препараты лактулозы). Увеличивая содержание микрофлоры в кишечнике, изменяя внутрипросветное значение pH, они повышают осмотическое давление в просвете кишки, что вызывает увеличение объема содержимого кишечника и стимулирование его пропульсивной моторики. Лактулоза неэффективна в лечении СРК в связи с высокой частотой нежелательных явлений, в первую очередь повышенного газообразования [19].

Стимулирующие слабительные – пикосульфат натрия; производные дифенилметана – фенолфталеин, бисакодил; антраксиноиды – препараты алкалоидов сенны, раздражая рецепторный аппарат кишечника, вызывают увеличение содержания воды в его просвете, тем самым повышая внутрипросветное давление и стимулируя перистальтику.

Следует отдельно остановиться на характеристике отрицательных сторон препаратов, содержащих антрагликозиды (препараты ревеня, сенны и крушины), которые особенно широко используются пациентами в порядке самолечения. Растительное происхождение, доступность и удобство в применении служат обманчивыми положительными сторонами данных препаратов.

В экспериментах на крысах показано, что метаболиты антрагликозидов – антрахиноны – обладают потенциальной гепатотоксичностью, при длительном приеме накапливаются в слизистой оболочке кишечника, макрофагах собственной пластинки слизистой, нейронах ганглионарных сплетений. Катализация окислительных реакций, в результате которых образуются радикалы семихинонов и кислорода, повреждающие геном клетки, обуславливает мутагенный потенциал. Цитотоксический эффект обуславливает нарушение слизистой оболочки и таким образом увеличение количества воды в стуле. При этом развивается атрофия слизистой и мышечного слоя кишечной стенки, нарушение автономной иннервации. Дегенеративные изменения гладкой мускулатуры и нервных сплетений со временем могут привести к тяжелому угнетению перистальтики, вплоть до атонии. Подобные изменения получили название «слабительная толстая кишка». [20, 21]. Рентгенологически определяются снижение перистальтической активности, снижение или отсутствие гаустрации, участки спастических сокращений [21]. Результатом накопления метаболитов антрагликозидов в макрофагах собственной пластинки слизистой является обратимый феномен псевдомеланоза толстой кишки, не являющийся предраковым состоянием. Однако в исследовании С.Р. Siegers и соавт. показано, что у пациентов, в течение длительного времени принимающих слабительные, содержащие антрагликозиды, риск развития колоректального рака в 3 раза выше, чем в общей популяции [22].

Стимуляция рецепторов слизистой оболочки толстой кишки – механизм действия натрия пикосульфата, что сопровождается повышением перистальтической активности. Препарат практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта и не подвергается метаболизму в печени. Слабительный эффект, как правило, развивается спустя 6–12 ч после приема препарата. Наиболее типичными ситуациями, в которых оптимально использование данного препарата являются запоры у больных, находящихся на постельном режиме, временные запоры, связанные с изменением характера пищи, эмоциональным стрессом и некомфортными условиями для дефекации («запоры путешественников»), болезненная дефекация вследствие патологических процессов в области заднего прохода (трещины, геморрой). Натрия пикосульфат эффективен в устранении запоров у онкологических больных, получающих большие дозы опиоидов (применяется в дозе 2,5–15 мг/сут). При необходимости, после консультации с акушером-гинекологом, можно назначать беременным женщинам (эффективен в дозе 2–10 мг/сут). У препарата не выявлено отрицательного влияния на плод и сократительную активность матки [23]. Средство не проникает в грудное молоко, однако при необходимости его применения в период лактации кормление грудью следует прекратить.

Вот пример, когда прием слабительных препаратов не приносит желаемого эффекта, а вызывает большое количество дополнительных симптомов.

**Больная К., 37 лет,** обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на постоянные запоры. При этом употребляет достаточное – около 2 л – количество жидкости в сутки, включает в рацион достаточное количество клетчатки, овощей, фруктов, ведет активный



образ жизни – двигается около 50 мин в день. Раньше помогал бисакодил. Последнее время эффекта от обычных дозировок нет, но появляются боли после приема. В качестве альтернативы пробова пользоваться лактулозой, что приводило к сильному вздутию.

Другой пример, когда на прием к гастроэнтерологу обратилась пожилая **пациентка В., 69 лет**, с жалобами на многолетние запоры, в последнее время появились боли в животе. В рационе достаточное количество клетчатки, жидкости около 1,5 л, самостоятельно употребляет препараты сенны в течение многих лет. Из сопутствующих заболеваний – хроническая сердечная недостаточность с 50 лет, артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреоидит, в 42 года гистерэктомия. Получает терапию: иАПФ + диуретики, β-блокаторы, L-тироксин. Некоторое время назад после 3-дневной задержки приняла большую дозу слабительных, чем обычно; в результате развилась сильная диарея с выраженной слабостью, падением АД. Была госпитализирована с подозрением на острый коронарный синдром.

У пациентки развилась классическая лаксативная болезнь. Эта патология возникает как результат передозировки слабительных средств, проявляется диареей, гипокалиемией, развитием инертной толстой кишки с дистрофическими изменениями кишечной стенки, возможным токсическим повреждением печени, почек и нарушением электролитного баланса. У лиц пожилого возраста состояние несет угрозу серьезных сосудистых катастроф.

Приведенные клинические ситуации наглядно показали, что, во-первых, большинство больных обращаются за помощью к специалистам, применив самостоятельно различные слабительные средства и не получив желаемого результата от них. Кроме того, нередко прием классических слабительных препаратов не приносит желаемого результата, а нередко вызывает новые симптомы.

В случае отсутствия или недостаточного эффекта от приема слабительных препаратов либо при возникновении различных побочных эффектов, либо вследствие неудовлетворенности пациента назначаемой терапией рекомендовано перейти к следующему классу препаратов – энтерокинетикам.

На сегодняшний день в России представлен единственный препарат этого класса – прукалоприд. Он оказывает непосредственное влияние на моторику кишечника. Средство является полным агонистом серотонинергических рецепторов 4-го типа (5HT<sub>4</sub>) и в обычных терапевтических дозировках не вступает во взаимодействие с рецепторами других типов.

Прукалоприд был хорошо изучен в многочисленных исследованиях, куда включались пациенты с длительным анамнезом запора, не отвечающие на стандартную терапию слабительными препаратами. При его приеме в дозировке 2 мг/сут в течение 4 нед. эффект наблюдался у 73% больных, т. е. количество дефекаций увеличилось хотя бы на одну в неделю. При этом у каждого четвертого частота стула нормализовалась. Одновременно с этим были купированы и другие симптомы запора – длительный период натуживания, ощущение кишечной обструкции, измененная форма кала и др. В исследованиях больных старших возрастных групп не было выявлено негативного

воздействия на сердечно-сосудистую систему, в т. ч. проводящую систему сердца. Таким пациентам рекомендовано начать терапию с половинной дозы – 1 мг 1 р./сут [1, 24, 25].

### **Рекомендации для отдельных ситуаций**

В пожилом и старческом возрасте лечение аналогично таковому у молодых с акцентом на изменение образа жизни и питания. При возможности – отмена препаратов, потенциально вызывающих запор.

При беременности и в период лактации главный принцип – увеличение употребления пищевых волокон и жидкости, физические упражнения. Безопасность лекарств – важнейший критерий их назначения. При беременности они должны применяться короткое время.

Официально разрешены к применению у беременных и кормящих препараты лактулозы; не противопоказаны при беременности: препараты на основе семян подорожника; препараты на основе макрогола, полиэтиленгликоля – возможно употребление при лактации; сенна и бисакодил – с осторожностью при беременности и лактации. Сенна в больших дозах может проникать в грудное молоко и стать причиной диареи и колик у детей; прукалоприд – не рекомендуется при беременности и лактации; касторовое масло противопоказано при беременности; натрия пикосульфата моногидрат противопоказан в 1-м триместре.

У детей запоры зачастую могут быть проявлением врожденной аномалии – мега- и долихоколона. После исключения аномалий и пороков развития используют слабительные с предпочтительным приемом внутрь при неэффективности диеты и физической активности. Регулярный прием лучше эпизодического в связи с развитием рецидивов. Обязательным является проведение психотерапии с детским психологом.

**Больные сахарным диабетом.** Набухающие слабительные безопасны и могут применяться при невозможности увеличения пищевых волокон в диете. Следует избегать назначения лактулозы и сорбитола, т. к. их метаболиты могут повышать уровень глюкозы, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

**Паллиативная помощь терминальным больным** осуществляется помимо основной терапии профилактическим приемом слабительных. Если кал твердый и прямая кишка переполнена, рекомендуются глицериновые суппозитории; если кал мягкий, используются стимулирующие слабительные (бисакодил).

**Онкологическим больным** при приеме высоких доз наркотических анальгетиков можно рекомендовать постоянный ежедневный прием слабительных [20, 26].

**При поездках** нарушается обычный порядок питания и опорожнения кишечника, следует значительно увеличить потребление овощей и фруктов. При необходимости используются осмотические слабительные, магнийсодержащие препараты (окись магния – 3–5 г на ночь, сульфат магния – 2–3 столовые ложки 20–25% раствора на ночь), натрия пикосульфат (10–20 капель на ночь), свечи с глицерином. Кроме того, можно прибегнуть к постановке теплых водных клизм малого объема (250 мл).

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

# Материалы симпозиума

## «Современный пациент гастроэнтеролога. От сложных схем к простым решениям»

Симпозиум прошел в рамках XX Российской гастроэнтерологической недели  
Председатель: д.м.н., профессор П.Л. Щербаков (Москва)



### Инфекционные заболевания ЖКТ: неизвестное о знакомом

П.Л. Щербаков – д.м.н., профессор, руководитель отдела внутрископической эндоскопии Московского клинического научного центра ДЗ г. Москвы (Москва)

Лямблиоз – это паразитарная болезнь, которая имеет важное значение для общественного здравоохранения. Об этом было сказано на заседании сессии ВОЗ еще в 1983 г. Лямблии были открыты русским ученым Дмитрием Федоровичем Ламблем в 1859 г. Они относятся к простейшим, встречаются в вегетативной форме и в виде цист. Распространены во всех частях света. Среди взрослых в развитых странах лямблиоз встречается в 0,5–5% случаев, в развивающихся странах – в 18%, у детей распространенность значительно выше (до 50%). Достаточно высок процент лямблиоза среди домашних животных, а соответственно, и среди владельцев собак или кошек.

**Эпидемиология.** Вегетативная форма лямблий погибает во внешней среде в течение 2 ч. Цисты лямблий могут сохранять свою жизнедеятельность во влажной внешней среде, водопроводной воде достаточно длительное время – почти 3 мес. При этом обычные концентрации хлора не оказывают на них губительного воздействия. Цисты лямблий устойчивы даже к воздействию ультрафиолетовых лучей. Ворота инфекции – верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Инфицирующая доза – от 100 цист. Длительность периода инкубации – до 25 дней.

Лямблии от животного передаются человеку следующим образом: из окружающей среды цисты попадают в ЖКТ животного, в двенадцатиперстной кишке (ДПК) из цист выходят вегетативные формы, которые поражают ворсинки ДПК, тощей кишки. Вегетативные формы размножаются делением, моментально распространяясь по всей поверхности кишки и повреждая энтероциты. Это ведет к нарушениям процессов пищеварения. Лямблии в основном паразитируют в тонком отделе кишечника, вызывают дискинезию желчевыводящих путей за счет присоединения вторичной инфекции. Они не живут в желчевыводящих путях. При поражении кишечника лямблии оказывают раздражающее действие на систему желчевыделения. При неблагоприятных условиях веге-

тативные формы переходят в цисты, а затем выходят с каловыми массами во внешнюю среду. Заражение человека происходит через воду, немытые фрукты, овощи, грязные руки.

Острая форма заболевания чаще встречается у детей дошкольного возраста, ее продолжительность составляет примерно 5–7 дней. Хроническая форма заболевания чаще отмечается у взрослых и детей школьного возраста и имеет достаточно длительное рецидивирующее течение – до нескольких месяцев. Хронический лямблиоз протекает в 43% случаев с манифестными проявлениями. Субклинические проявления регистрируются у половины всех детей, инфицированных лямблиями. В 28% случаев отмечается бессимптомное течение заболевания. У взрослых достаточно часто наблюдается именно бессимптомное течение. Диагноз устанавливается на основании эпидемиологической обстановки, клинической картины заболевания и по результатам лабораторных исследований. Для клинического анализа крови характерна упорная умеренная эозинофилия. Обязательны 3–4-кратные исследования свежего, еще теплого кала с интервалами в 7–8 дней. При однократных исследованиях лямблии, как правило, не выявляются. Перед исследованием необходимо исключить медикаменты, которые воздействуют на лямблии.

Для диагностики лямблиоза применяются также иммуноферментные и иммунохроматографические тест-системы, выявляющие специфические антитела, – суммарные иммуноглобулины (IgG, A, M) и специфические иммуноглобулины класса IgM в сыворотке крови и антитела в фекалиях. Чувствительность этих тестов – около 70%, специфичность – до 92%.

Признаки лямблиоза можно обнаружить при применении визуальных методов исследования: гастро- или еюноскопии. При этом отмечаются характерные признаки в луковице ДПК: наличие желчи, дуоденогастральный рефлюкс и множественные лимфоангиоэктазии до уровня фатерова сосочка. Для лямблиоза характерна именно лимфоангиоэктазия в верхней части ДПК. Характерны белесые выбухания на поверхности стенки луковицы ДПК – это гиперплазия лимфоидной ткани.

В комплекс терапевтических мер входит соответствующая диета: исключаются продукты питания, богатые простыми углеводами, которые при быстром всасывании создают условия для размножения лямблий. Разрешается употреблять в пищу: различные каши (рисовую, гречневую на воде), протоквашу, кефир, морсы. Назна-

чаются желчегонные препараты, которые уменьшают застой желчи в желчном пузыре и способствуют более быстрой ликвидации воспалительных изменений в нем.

Следует упомянуть еще об одной инфекции, которая может протекать параллельно лямблиозу и лечится теми же препаратами, – хеликобактериозе. Сочетание лямблиоза и хеликобактериоза встречается у 33% детей. Визуальные признаки хеликобактериоза – язвы или эрозии луковицы ДПК (картина «бульжной мостовой»), или выбухание в антральном отделе ДПК, гиперемия и отек слизистой оболочки, наличие мутной слизи в просвете желудка или кишечника. В Маастрихтских рекомендациях III и IV определены схемы лечения *H. pylori*. Но в последнее время было отмечено снижение эффективности рекомендованных схем терапии из-за повышения резистентности *H. pylori* к различным антибиотикам, в т. ч. макролидам. В 2007 г. Барри Маршалл указал на необходимость поиска альтернативного метода лечения и предложил использовать различные нитрофурановые препараты. К их числу относится фуразолидон. Это первый нитрофурановый препарат, который был использован в схемах эрадикации *H. pylori*.

Во многих странах фуразолидон запрещен к применению, т. к. он обладает выраженными мутагенными свойствами. В России данный препарат разрешен к применению короткими курсами (по 5 дней), но этого времени недостаточно для эрадикации бактерии *H. pylori*, поэтому сейчас рекомендуются курсы терапии продолжительностью 10–14 дней.

Другим препаратом нитрофуранового ряда является Макмирор (нифурател). Он применяется и при лечении инфекции *H. pylori* и лямблиоза. Препарат признан и рекомендован к применению Союзом педиатров России, и Научным обществом гастроэнтерологов России.

В случаях высокой резистентности *H. pylori* к кларитромицину в схемы эрадикации часто включается Макмирор. Эффективность лечения инфекции *H. pylori* с использованием схем, включающих Макмирор, составляет около 83,5%. Эффективность лечения лямблиоза с применением Макмирора достигает 100% по сравнению с другими антипротозойными препаратами. Если выявляются хеликобактериоз и лямблиоз одновременно у одного пациента, то в схему терапии обязательно включают Макмирор: взрослым по 400 мг 2–3 р./сут, детям – по 30 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Курс терапии – не менее 7 дней. Макмирор показал высокий профиль безопасности и отличную переносимость по сравнению с другими антипротозойными препаратами. Макмирор рекомендован к применению Союзом педиатров России, он вписан в Федеральное руководство как лекарственный препарат для лечения лямблиоза и хеликобактериоза. Для лечения микст-инфекции, которая вызвана одновременно *H. pylori* и *Giardia*, можно применять тройную схему: омепразол, амоксициллин, Макмирор или рабепразол, амоксициллин, Макмирор. Побочные эффекты от применения такой схемы минимальны.

Профилактика микст-инфекции обязательно должна включать контроль за водоснабжением, обеззараживание воды, периодические обследования лиц, работающих с детьми, сотрудников сферы питания, ветеринаров и др.



## Клинические «маски» лямблиоза

**Р.А. Файзуллина – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского ГМУ (Казань)**

Лямблиоз – это любой случай инфицированности лямблиями, как клинически явный, так и бессимптомный (ВОЗ). Уже говорилось о том, что заболеваемость лямблиозом, или жардиаозом, достаточно высока. Ежегодно в мире им заражаются около 200 млн человек, особенно высока заболеваемость среди детей – 355 случаев на 100 тыс. детского населения. Но фактически эту цифру можно увеличить как минимум в 5–10 раз, поскольку данная инфекция достаточно часто рецидивирует и распространяется среди вышеназванной популяции. В США максимальный показатель заболеваемости лямблиозом – 15 на 100 тыс. населения; в РФ, по последним данным, – 91 на 100 тыс. населения, т. е. показатель в 6 раз превышает данные США.

В структуре паразитарной заболеваемости РФ лямблиоз находится на втором месте. В отдельных регионах показатель заболеваемости выше, чем в целом по стране. Причинами этого могут быть как высокий уровень диагностики в данном регионе, так и наличие очагов, определенных условий для размножения лямблий и передачи инфекции. Как уже говорилось, лямблии чрезвычайно устойчивы к факторам внешней среды, они не подвергаются разрушению под действием обычного ультрафиолетового облучения, которое применяется в организованных коллективах, прежде всего в стационарах. Еще одной причиной высокой распространенности лямблиоза в РФ является неудовлетворительное обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, а также загрязнение открытых водоемов неочищенными канализационными стоками.

Следует отметить, что в клинической практике часто приходится сталкиваться с хроническим течением этой болезни – наблюдается много случаев бессимптомного или латентного течения лямблиоза. В данной ситуации имеют значение особенности и кислотообразования, и желчеотделения, и питания, в частности избыточное употребление большого количества легкоусвояемых углеводов и недостаточное употребление продуктов с растительной клетчаткой, пищевыми волокнами (овощей, фруктов, крупяных изделий). Кроме того, играет роль и прием антибиотиков, особенно детьми дошкольного возраста. Соответственно, избыточный бактериальный рост, нарушение микроэкологии в тонком кишечнике создают все условия для существования лямблиоза. К сожалению, без лабораторной диагностики мы не можем с полной уверенностью говорить о том, что человек болен лямблиозом. Это заболевание не имеет ярких диагностических, клинических критериев, необходимо учитывать совокупность различных проявлений лямблиоза и подкреплять данными лабораторных



исследований. Данное заболевание ухудшает качество жизни и способствует развитию патологии, которая имеется у ребенка или взрослого: в первую очередь аллергических заболеваний, заболеваний ЖКТ.

Клиническая картина лямблиоза – это прежде всего гастроэнтеральный симптомокомплекс. Периодически дети, больные лямблиозом, попадают к аллергологам, которые проводят комплекс лабораторных исследований и подтверждают наличие этой инфекции, а проводимое затем противолямблиозное лечение оказывается единственно правильным для того, чтобы купировать все аллергические, дерматологические симптомы данного заболевания. Нередко у больного отмечаются различные неврологические проявления, вегетативные нарушения со стороны нервной системы, т. к. лямблию называют «паразитом тоски и печали». Проведение специфического противопаразитарного лечения оказывается наиболее эффективным и оптимальным средством для купирования всех этих симптомов, а также нарушений питания и гиповитаминозной недостаточности.

Как уже говорилось, у лямблиоза нет сугубо специфичной клинической картины. Что касается гастроэнтерологической симптоматики, то у разных пациентов отмечаются различные симптомы: приступообразные боли в животе, чаще в околопупочной области, но могут быть и в других отделах живота; диспептические явления, связанные с повышением интрадуоденального давления: прежде всего тошнота, горечь во рту, иногда рвота, вздутие живота. Это связано прежде всего с тем, что лямблии паразитируют в ДПК. Они поражают энтероциты, которые обеспечивают гидролиз основных питательных веществ, в т. ч. углеводных компонентов пищи. Поэтому при лямблиозе формируются симптомы вздутия живота, непереносимость молочных продуктов, особенно цельного коровьего молока. Чем младше ребенок, тем больше в его питании цельного коровьего молока, и, соответственно, у него наблюдается клиническая картина кишечного дискомфорта, а причиной этого оказывается лямблиоз. У части больных имеется неустойчивый стул – как кашицеобразный, так и жидкий, он может быть с большим количеством слизи, иногда появляется зловонный запах или характерный жирный блеск при микроскопии кала. Если основным источником заражения лямблиозом была вода, то болезнь протекает по типу острого гастроэнтерита. Но без диагностики сказать, что это острая кишечная инфекция, ассоциируемая с лямблиями, достаточно сложно, потому что

диарея, кишечные колики, вздутие живота, тошнота и рвота – симптомы всех кишечных инфекций, и ни один из них не может свидетельствовать о лямблиозе. При хроническом течении лямблиоза могут быть клинические симптомы гастродуоденита, билиарной дисфункции, поражения верхнего отдела тонкого кишечника.

# МАКМИРОР®

таблетки 200 мг **нифурател**

## Высокая эффективность в лечении пациентов с лямблиозом без побочных эффектов при сохранении нормальной флоры кишечника

- ✓ Обеспечивает высокую эффективность 97–100% в лечении лямблиоза<sup>1</sup>
- ✓ Повышает эффективность схем терапии язвенной болезни до 92–96% благодаря низкой резистентности *H.pylori* к нифурателу<sup>2</sup>
- ✓ Обладает высокой эффективностью в элиминации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника<sup>3</sup>
- ✓ Стимулирует рост лактобактерий и бифидобактерий<sup>4</sup>
- ✓ Без аллергических реакций и токсического воздействия на печень<sup>1,3,4</sup>



### БАКТЕРИИ

- *Helicobacter pylori*
- Грамотрицательные – *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.
- Грамположительные – *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

### ПРОСТЕЙШИЕ

- *Lambia intestinalis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Entamoeba histolytica*

### ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

- *Candida albicans*
- *Microsporum* spp.
- *Trichophyton* spp.



1. Ковальская С.Ю. и др. Эффективность и переносимость применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015, т.4, №5  
2. Шарбанова Т.Л., 2012, VII Конгресс Педиатров РФ  
3. Горелов А.В. и др. Макмирор в лечении острой кишечной инфекции у детей. Инфекционные болезни. 2016, т.4, №2  
4. Ковальская С.Ю. и др. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016, т.1, №4



Е.А. Корниенко в 2009 г. продемонстрировала, что каждый второй пациент отмечает боли в околопупочной области. А характерные, как указывалось в учебниках, боли в правом подреберье встречаются не более чем у 15–16% больных. Часто боли провоцируются приемом пищи, но могут быть боли, не связанные с едой, что затрудняет постановку диагноза. У детей дошкольного и школьного возраста редко бывает острое начало заболевания, чаще с первых дней болезнь принимает вялое, хроническое течение. Отмечаются отрыжка, боли в области пупка, тошнота, реже – чувство горечи и кислого вкуса во рту, эпизодически – тенденция к запорам или поносам.

Особо стоит сказать о симптомах лямблиоза у новорожденных и детей первых месяцев жизни – у них клиническая симптоматика достаточно яркая. Но врач предполагает лямблиоз только после того, как другие диагнозы оказались несостоятельными. Для исследования кишечных дисфункций у детей (к ним прежде всего относятся кишечные колики) чаще всего проводят анализ кала на микрофлору кишечника. При этом выявляется золотистый стафилококк, нередко кандиды. Лечение, которое проводится различными препаратами, в т. ч. и антибактериальными, не всегда оказывается эффективным, потому что большинство антибиотиков и фаги не воздействует на лямблии, и вся симптоматика так или иначе возобновляется. Если элиминации лямблий не осуществляется, то клиническая картина может существовать достаточно долго.

Аллергические проявления (кожные и респираторные) лямблиоза неспецифичны: это могут быть как острые аллергические реакции, так и хронические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит). Особенности аллергических проявлений при лямблиозе следующие: достаточно тяжелое течение, отсутствие ответа на традиционную терапию атопического дерматита, распространенный характер поражения кожи и непрерывно рецидивирующее течение.

Дерматологические проявления лямблиоза тоже своеобразны: кореподобная сыпь у детей первого года жизни, крапивница, отек Квинке, фолликулярный точечный кератоз, неравномерная окраска кожи, разноцветная кожа, иктеричность, ксероз, синдром Эндрюса с изолированным поражением ладоней и подошв, хейлит.

Кореподобная сыпь наблюдается у детей сейчас достаточно редко, потому что большинство из них вакцинированы, тем не менее высыпания появляются, но клинической симптоматики классической кори не возникает. Крапивница (с элементами округлой и продольной формы) сопровождается выраженным зудом. Эффект применения антигистаминных, сорбирующих препаратов кратковременный, крапивница принимает рецидивирующее течение, т. к. лямблии не уничтожены. У взрослых крапивница на фоне лямблиоза протекает особенно тяжело (острые аллергические реакции в виде отека Квинке, блефарит), с нарушением качества жизни, причем без каких-либо провокаций из-за пищевых погрешностей или приема лекарственных препаратов.

Симптом, который довольно часто ассоциируется именно с лямблиозом, – фолликулярный кератоз, регистрируемый в основном на наружной поверхности плеч:

шершавая гусиная кожа, иногда покрытая белыми округлыми шелушащимися бляшками. Это состояние не беспокоит пациента, не вызывает зуда и не нарушает качество его жизни. Еще один симптом – хейлит, который является косметическим дефектом, рецидивирует у части детей и взрослых. Иногда у пациентов, особенно у детей, наблюдается присоединение вторичной инфекции. Пациенты с хейлитом лечатся у дерматологов, аллергологов, между тем причиной болезни являются лямблии. Еще одно состояние, ассоциируемое с лямблиозом, – ксероз (сухая кожа, шелушащиеся пятки), особенно в зимнее время года. С помощью различных эмульсий, лосьонов, кремов такую кожу можно смягчить, но периодически ксероз возобновляется. Может наблюдаться изолированное поражение подошв и ладоней, при этом кожа слезает с кончиков фаланг. Пальцы напоминают старческие, отмечается повышенная болевая чувствительность, могут быть поражены все пальцы или только один. До ладоней шелушение не доходит.

Все вегетативные проявления, которые имеют место, должны быть поводом для детального обследования. К ним относятся повышенная нервная возбудимость, плаксивость, головные боли, головокружения, беспокойный сон, слабость, сердцебиение и т. д. Когда традиционная терапия всех неврологических состояний неэффективна, необходимо обследовать и ребенка, и взрослого на лямблиоз.

Какие есть показания к обследованию во взрослой практике и в педиатрии? Достаточно долго мы пользовались методическими указаниями 2004 г. В 2013 г. был утвержден рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. Показания: диарея неустановленной этиологии, хронические заболевания ЖКТ, депрессия, дерматиты, крапивница, экзема, нейродермит, иммунодепрессивные состояния, бронхиальная астма, нейроциркуляторная дистония, дисбиоз, упорная тошнота без явных клинических симптомов, длительный субфебрилитет неясной этиологии, контакт с больным лямблиозом/паразитоносителем, стойкая эозинофилия, хотя лейкомоидные реакции эозинофильного типа при лямблиозе не встречаются. Уровень эозинофилов повышается весьма значительно (6–9%), и это является одним из показаний к проведению обследования на лямблиоз.

Имеются различные, дополняющие друг друга методы диагностики лямблиоза. Универсального метода, считающегося оптимальным, нет. Применяются неинвазивные и инвазивные методы исследований, к последним относятся все эндоскопические манипуляции и исследования с помощью иммуноферментного анализа крови на антитела к лямблиям и обнаружение вегетативной формы. Неинвазивный метод диагностики – это микроскопия кала, обязательно трехкратная, с интервалом. В литературе описывается, что цистовыделение происходит в течение 8–14 дней, соответственно, этот интервал необходимо использовать для того, чтобы диагностировать лямблии в кале и провести иммуноферментный анализ копрофильтрата на наличие антигена лямблий в кале.

Поиск как вегетативных форм, так и цист следует проводить для постановки диагноза и проведения противолямблиозного лечения. Вегетативная форма обна-

руживается или в теплом дуоденальном содержимом, или в жидких испражнениях, поэтому эту форму чаще диагностируют в инфекционных стационарах, поскольку идет ускоренный многократный пассаж кишечного содержимого. При хроническом течении лямблиоза, когда клиническая картина не столь яркая, поставить диагноз поможет обнаружение цист. Это уже основание для проведения специфической противоямблиозной терапии. Но следует иметь в виду, что через 2 ч большинство цист изменяют свою форму, трофозоиды утрачивают подвижность, соответственно, точность диагностики снижается.

Для проведения исследования в условиях большого города, когда довольно сложно исследовать теплый кал, используются особые среды или консерванты, при этом объем кала может быть с горошину. Можно исследовать и вечерний кал. Диагностическая ценность такого теста очень высока, с его помощью мы обследуем детей и взрослых с подозрением на лямблиоз с феноменом цистовыделения. Использование желчегонных препаратов увеличивает вероятность обнаружения лямблий. В течение 70 дней после начала терапии кал прицельно исследуется на лямблии, и вероятность их выявления значительно повышается. Хорошо себя зарекомендовал метод иммуноферментного анализа для определения наличия антигена в кале.

Е.А. Корниенко в 2009 г. показала, что наиболее информативным методом является копроскопия (96%), около 80% – ПЦР кала и 36–37% – определение антител к лямблиям в кале. Лямблии могут обнаруживаться в кале и через 2–3 нед. после завершения противоямблиозной терапии.

Основная цель лечения лямблиоза – это эрадикация лямблий из кишечника. Как уже говорилось, есть условия, которые способствуют существованию лямблиозной инфекции, поэтому необходимо уменьшить количество углеводов в рационе, увеличить количество белков и пищевых волокон. В течение всего периода лечения лямблиоза применяются желчегонные препараты. Назначают энтеросорбенты, особенно в тех случаях, когда больные лямблиозом страдают аллергическими заболеваниями. Поскольку лямблии живут в тонком кишечнике, поражают энтероциты, необходимо применять сорбенты с цитомукопротекторным эффектом, например, диоктаэдрический смектит. Лямблии нарушают процесс выделения ферментов, соответственно, обоснованно применение панкреатических ферментов на фоне дискинетических расстройств со стороны гепатобилиарной системы для улучшения желчеотделения; препараты не только желчегонные, но и улучшающие моторику желчного пузыря: или спазмолитики, или прокинетики (если есть необходимость восстанавливать состав микрофлоры кишечника), или пробиотики. При обострении аллергических заболеваний назначаются антигистаминные препараты. Противоямблиозные препараты, которые мы использовали на протяжении многих лет: метронидазол, тинидазол, орнидазол сейчас редко используются в схемах эрадикации лямблий у детей. Фуразолидон, от применения которого мы практически отказались (в большинстве стран мира он не используется), – это единственная альтернатива, когда

не помогают или отсутствуют другие препараты. Наиболее оптимальным является применение препарата нифурател, в качестве альтернативы может применяться альбендазол (преимущественно при сочетанной глистно-паразитарной инвазии). Имеются препараты, которые используют в течение 7–10 дней, соответственно, необходимо назначение терапии, которая отличается высокой эффективностью. Как подбираются высокоэффективные схемы эрадикации хеликобактера, таким же образом подбираются и препараты с высокой эффективностью для лечения лямблиоза. Нужно упомянуть препарат, который содержит нифурател, под торговым названием Макмирор. Дозы для детей – по 30 мг/кг 2–3 р./сут, для взрослых – 400 мг 2–3 р./сут, не менее 7 дней.

В 97,5% случаев не отмечается каких-либо побочных эффектов на фоне применения Макмирора. На фоне приема фуразолидона побочные эффекты отсутствуют только в 61% случаев. Чаще всего при терапии фуразолидоном отмечаются диспепсические явления, тошнота, рвота, аллергический зуд, боли в животе, металлический привкус во рту.

Макмирор (нифурател) в настоящее время является препаратом стартовой терапии для лечения лямблиоза у детей. 4–5-дневная терапия нифурателом приводит к полному излечению. Максимально часто реинфицируются дети после терапии метронидазолом.

Еще раз подчеркнем: для лечения лямблиоза должен использоваться не только специфический противоямблиозный препарат, а обязательно желчегонные, прокинетики, спазмолитические препараты, витамины, ферменты, т. е. терапия должна быть комплексной, только в этом случае она будет высокоэффективной.

Также необходима определенная система противоэпидемических мероприятий в очагах инфекций, в частности санация семейных очагов инфекции, т. к. мокрые полотенца, ложки, чашки, средства гигиены становятся источником распространения инфекции внутри семьи. Соблюдение правил личной гигиены – достаточно важный аспект в профилактике лямблиоза.



## Синдром избыточного бактериального роста

**Е.Ю. Плотникова – д.м.н., проф.,  
руководитель курса клинической  
гастроэнтерологии ФУВ КемГМА (Кемерово)**

Дисбактериоз, дисбиоз, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) – с этим заболеванием мы сталкиваемся достаточно часто. Очень многие заболевания ЖКТ сопровождаются данным синдромом. Лямблиоз не протекает без синдрома избыточного бактериального роста. Как распределена микрофлора у нас в организме? В пищевом тракте часто содержится орофарингеальная флора. Когда она попадает в желудок, то практически вся погибает из-за защитного действия кислоты. В желудке содержится не более 1 тыс. бактерий на 1 мл, может



встречаться хеликобактер и еще ряд микроорганизмов. А в тощей кишке, которая почти стерильна, идут биохимические процессы, имеется очень мощная щелочная среда. Это среда, насыщенная ферментами, желчью, и единственное, что там выживает, это лямблии, потому что цисты имеют хитиновый покров, а вегетативные формы выдерживают агрессивную среду. В подвздошной кишке уже 100 тыс. мл бактерий, а самое большое их количество – в толстом отделе кишечника, в котором заканчиваются все процессы пищеварения, водного и электролитного обмена, и поэтому дефицит бактерий в толстой кишке – это достаточно серьезное явление.

90% микрофлоры составляют представители группы бифидобактерий, прежде всего это бифидобактерии. В толстой кишке также содержится сопутствующая флора, отдел фирмикутов, это – лактобактерии, кишечные палочки, энтерококки. Они составляют небольшое количество от общей массы бактерий, плюс те самые условно-патогенные бактерии, которые могут существовать и в желудке, и в тонкой, и толстой кишке. Но вредить организму они начинают, когда живут в тонкой кишке.

Функции нормальной микрофлоры достаточно серьезны. Со временем микрофлору будут считать, возможно, отдельной системой. Соматических клеток в организме  $10^{11}$ , а бактериальных клеток в кишечнике –  $10^{13}$ , т. е. их больше, чем клеток в нашем организме. Это действительно отдельный орган, который по своей метаболической и катаболической активности сопоставим, наверное, только с работой печени.

Сегодня часто можно услышать, что нет такого диагноза, как «дисбактериоз». В настоящее время стали модными диагнозы «дисбиоз», «синдром избыточного бактериального роста», хотя термин «дисбактериоз» в англоязычных исследованиях встречается достаточно часто, как и термин «синдром избыточного бактериального роста». СИБР – это патология тонкой кишки. А дисбиоз кишечника – это клинко-лабораторный синдром, при котором наблюдается не только СИБР в тонкой кишке, но и дефицит нормальной микрофлоры в толстой кишке.

Существуют 3 основных пути, которые приводят к формированию СИБРа. Нарушения моторики желудка, тонкой кишки вызывают бактериальный стаз и рост условно-патогенной микрофлоры. Это могут быть любое состояние и голодание, какие-либо заболевания и функциональные диспепсии с нарушением опорожнения желудка и кишечника. Нередко вследствие аппендэктомии в детском возрасте формируется так называемая функциональная недостаточность клапана, разделяющего тонкий и толстый кишечник. Кроме того, при запорах у взрослых людей возможна подобная ситуация, когда клапан перестает функционировать. При этом микрофлора из толстого кишечника попадает в тонкий. Для тонкого кишечника она является патогенной, и формируется СИБР. Он не сопровождается выраженным диарейным синдромом, как «верхний» СИБР, а, наоборот, усиливает запоры. В настоящее время многие пациенты принимают ингибиторы протонной помпы (ИПП), и вследствие этого может возникать ИПП-индуцированный СИБР. Когда больной длительно принимает

ИПП, у него нарушается пищеварение. Симптомы СИБР неспецифичны, они могут наблюдаться при любых других гастроэнтерологических заболеваниях. Это состояние фактически идентично дисбактериозу, оно проявляется хронической усталостью, диареей и запорами.

Как известно, кишечник – это иммунокомпетентный орган у лиц от 2-х лет, когда формируется иммунитет. Антибиотикоассоциированная диарея – это один из вариантов СИБР. Синдром раздраженной кишки за счет нарушения моторики тоже ассоциируется с СИБР. Мы исключаем более тяжелые заболевания, «золотой стандарт» – это бактериологические исследования аспирата тонкой кишки. Сегодня имеются доступные водородные дыхательные тесты с различными сахарами, с лактулозой. Очень удобен метод диагностики изотопных тестов. Мы используем портативные приборы, например «Гастролайзер».

Что включает в себя лечение СИБР? Это нормализация кишечного пищеварения, восстановление микробиоценоза кишечника, симптоматическая терапия. Применяются антидиарейные препараты, препараты для деконтаминации тонкой кишки. Мы используем Макмирор (нифуразел). Макмирор обладает широким спектром действия, включая бактерии, простейшие, грибки. Мы провели клиническое исследование, которое включало пациентов с инфекцией *H. pylori* и лямблиозом одновременно. В схему терапии был включен Макмирор, что давало одномоментное излечение и от хеликобактериоза, и от лямблиоза. Препарат назначали по 400 мг 3 р./сут в течение 1 нед.

При терапии СИБР необходимо дать возможность организму восстановить нормальную микрофлору. Для ликвидации последствий СИБР, нарушений всасывания и моторики применяются пробиотики. Современный пробиотик – живые штаммы определенных бактерий. С этой целью применяется препарат пробиолог, который производится в Голландии. Он представляет собой кислотоустойчивые мини-микросферы. Этот препарат продемонстрировал очень хорошую устойчивость к антибиотикам, поэтому его можно применять для лечения СИБР.

СИБР – это хроническое рецидивирующее заболевание. Если у пациента были нарушения моторики кишечника до лечения, они останутся и после лечения, если не назначать специфическую терапию. Таких пациентов необходимо динамически наблюдать и, как правило, раз в полгода лечить по поводу СИБР. К факторам риска относятся старший возраст, аппендэктомия в анамнезе, длительное лечение ИПП. Рецидивы даже после успешного лечения наблюдаются у 44% пациентов в течение 6 мес. Прогноз определяется тяжестью заболевания, в настоящее время редко встречается СИБР, который соответствовал бы 4-й стадии дисбактериоза. Профилактика СИБР – это лечение секреторно-моторных нарушений ЖКТ, коррекция ферментной недостаточности, правильное питание с достаточным количеством пищевых волокон, исключение антибиотиков, которые зачастую применяются необоснованно, применение про- и пребиотиков.





*С Новым  
годом! 2015*

**Дорогие наши читатели!**

Редакция «РМЖ» поздравляет вас с Новым годом и Рождеством!

Желаем вам профессиональных и личных достижений,  
стабильности и благополучия.

Пусть ваши дома будут наполнены радостью и уютом.

И главное – здоровья вам и вашим близким!



Эффективной мерой защиты от гриппа и его осложнений является вакцинация

# Ультрикс® | ФОРТ

Российская вакцина последнего поколения для профилактики гриппа



## Технология

Российское производство полного цикла с соблюдением требований и норм GMP (надлежащей производственной практики)

## Состав

Соответствует рекомендациям ВОЗ – содержит по 15 мкг гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2, В)

## Результат

Доказана эпидемиологическая эффективность и безопасность в результате масштабных клинических исследований с участием свыше 10 тысяч добровольцев\*

## Применение

Однократное введение вакцины Ультрикс® формирует стойкий длительный иммунитет

[www.fort-bt.ru](http://www.fort-bt.ru)

\* Исследовательские центры :  
- НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург  
- НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва

- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского МЗ России, г. Москва  
- Пермская Государственная Медицинская Академия, г. Пермь  
- Сибирский Государственный Медицинский Университет, г. Томск

127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 3, стр. 1, оф. 103

тел.: 495 604 4856  
факс: 495 604 4857

390000, Рязань, ул. Новослободская, д. 20а

тел.: 4912 701 500  
факс: 4912 701 501

ФОРТ